

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

237

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

WLADIMIR LÉVI

de la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin-Assistant du Sanatorium de Boscamnant (Charente-Inférieure).

Né le 9 septembre 1908, à Libau.

**Le Traitement de la Lèpre
par le Bleu de Méthylène en injections
intraveineuses**

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, PLACE DE L'ODÉON

—
1937

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1937

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'Etat)

PAR

WLADIMIR LÉVI

de la Faculté de Médecine de Paris.

Médecin-Assistant du Sanatorium de Boscamnant (Charente-Inférieure).

Né le 9 septembre 1908, à Libau.

**Le Traitement de la Lèpre
par le Bleu de Méthylène en injections
intraveineuses**

Président : M. TANON, Professeur.

PARIS
LIBRAIRIE LIPSCHUTZ
4, PLACE DE L'ODÉON

1937

LE DOYEN G. ROUSSY

I. — PROFESSEURS

Anatomie	MM.	ROUVIERE.
Physiologie		Léon BINET.
Physique médicale		STROHL.
Chimie médicale		DESGREZ.
Bactériologie		Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale		BRUMPT.
Pathologie médicale et générale		BAUDOUIN.
Pathologie médicale		ABRAMI.
Pathologie chirurgicale		CHEVASSU.
Anatomie pathologique		ROUSSY.
Histologie		CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale		TIFFENEAU.
Thérapeutique		HARVIER.
Hygiène et médecine préventive		TANON.
Médecine légale		BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie		LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée		FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie		Maurice VILLARET.
Clinique médicale		LOEPER.
		CARNOT.
		CLERC.
		Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance		LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants		NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale		
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		H. CLAUDE.
Clinique des maladies du système nerveux		GOUGEROT.
Clinique des maladies infectieuses		GUILLAIN.
		LEMIERRE.
Clinique chirurgicale		CUNEO.
		GOSSET.
		GRÉGOIRE.
		LENORMANT.
Clinique ophtalmologique		TERRIEN.
Clinique urologique		MARION.
Clinique d'accouchements		BRINDEAU.
		COUVELAIRE.
		JEANNIN.
Clinique gynécologique		MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie		OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale		RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique		LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale		Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique		SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose		BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte		MATHIEU.
		HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire		MULON.
		OLIVIER.
		VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.	MM.
AMELINE Pathologie chirurgicale.	COSTE Pathologie chirurgicale.
BARIETY Pathologie médicale.	GALLIARD Parasitologie.
BÉNARD (Henri) Pathologie médicale.	GASTINEL Bactériologie.
BERNARD (Etienne) Pathologie médicale.	DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale.
BEZANÇON (Justin) Hydrologie.	
BOULIN Pathologie médicale.	DE GENNES .. Pathologie médicale.
BULLIARD Histologie.	GAYET Physiologie.
CATHALA Pathologie médicale.	GIROUD Histologie.
CHEVALLIER.. Pathologie médicale.	HAGUENAU... Pathologie médicale.
FUNCK Pathologie médicale.	HALPHEN Oto-rhino-laryngologie.
DOGNON Physique.	HAZARD Pharmacologie.
FEY Urologie.	HUGUENIN ... Anatomie pathologique.
	JOANNON Hygiène.



II. — AGREGES EN EXERCICE (Suite).

MM.
 LABBÉ (Henri).. Chimie biologique.
 LACOMME Obstétrique.
 LANTUEJOL.. Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) Pathologie médicale.
 LELONG Pathologie chirurgicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{lle} J. LEVY .. Pharmacologie.
 LEVY-VALENSI. Neurologie et Psychiatrie.
 MÈNÉGAUX ... Pathologie chirurgicale.
 MOLLARET ... Pathologie médicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.

MM.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS.. Pathologie chirurgicale.
 PIEDELIEVRE.. Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RENARD Ophtalmologie.
 RICHTER Physiologie.
 SANNIE Chimie biologique.
 SÈNEQUE Pathologie chirurgicale.
 TROISIÈRE Pathologie expérimentale.
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.
 ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT Physiologie.

MM.
 LEROUX Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 PHILIBERT ... Bactériologie.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent

MM.
 ALAJOUANINE.
 AUBERTIN.
 BRULÉ.
 CHABROL.
 CHIRAY.
 DONZELOT. } Clinique médicale.
 DUVOIR.
 LIAN.
 PASTEUR-VAL-
 LERY-RADOT.
 SEZARY.

MM.
 BASSET.
 BROCC.
 CADENAT.
 GATELLIER.
 HEITZ-BOYER. } Clinique chirurgicale.
 MOURE.
 QUENU.
 SCHWARTZ.
 VELTER.

MM.
 GUENIOT.
 ECALLE.
 LE LORIER.
 LEVY-SOLAL. } Clinique obstétricale.
 METZGER.

V. — CHARGES DE COURS

MM.
 CHAILLEY-BERT, agrégé.
 LEDOUX-LEBARD
 PHILIBERT, agrégé
 RUPPE
 WEIL-HALLÉ

Education physique.
 Radiologie clinique.
 Microbiologie.
 Stomatologie.
 Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON FRÈRE HARRY LEVY

Docteur en Droit

*Qui est pour moi le modèle de
dévouement et de courage.*

*Je lui dédie ce modeste travail bien
faible témoignage de mon affection et
de ma profonde reconnaissance.*

A MON PÈRE ET A MA MÈRE

*Hommage filial d'affection et de
reconnaissance.*

A MON FRÈRE ABRAHAM

Très affectueusement.

MEIS AMICIS

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR TANON

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Paris.
Inspecteur Général des Services d'Hygiène à la Préfecture de Police.
Conseiller Technique Sanitaire du Ministère de la Santé Publique.
Officier de la Légion d'Honneur.

Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de notre vive et respectueuse reconnaissance pour l'insigne honneur qu'il nous fait en acceptant de présider cette thèse.

A MONSIEUR L.-R. MONTEL

Officier de la Légion d'Honneur.

Directeur des Polycliniques municipales de Saïgon.

*En témoignage de la reconnaissance
pour les précieux conseils qu'il m'a
donnés.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR FLANDIN

Avec l'expression de notre respectueuse reconnaissance pour l'accueil qu'il nous a réservé dans son service.

A MONSIEUR LE DOCTEUR JEAN RAGU

En remerciement pour la bienveillance qu'il nous a montrée.

A MONSIEUR LE DOCTEUR DECOURT

Ancien Chef de Clinique.

*A qui nous devons notre sujet nos
vifs remerciements.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR THIBAUT

Médecin en chef de la Léproserie de Zemio (Afrique Centrale).

*Toute notre reconnaissance pour les
observations qu'il a bien voulu nous
communiquer.*

AU DOCTEUR CANOUE

Médecin-Directeur des Sanatoriums de BOSCAMNANT.

*Pour son aimable accueil et pour
nous avoir aidé à nous perfectionner
en phtisiologie.*

AU DOCTEUR EMERIC ADRIAN

Médecin-Assistant du Sanatorium de BOSCAMNANT.

*Qui, en excellent camarade nous a
facilité notre tâche et nos débuts à
Boscamnnt.*

PREFACE

Cette thèse a pour but d'étudier l'ensemble des nombreux travaux parus sur le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène, employé soit seul, soit en association avec le chaulmoogra et ses dérivés.

Ce sujet actuellement à l'ordre du jour suscite beaucoup de controverses et nous serions heureux si ce modeste ouvrage pouvait, résumant toutes ces recherches et apportant quelques notions inédites, faire un peu de clarté sur les débats en cours.

INTRODUCTION

L'arsenal de remèdes anti-lépreux est constitué principalement par trois groupes de médicaments :

- 1°) Chaulmoogra et ses dérivés;
- 2°) Médicaments biologiques;
- 3°) Produits chimiques, antiseptiques et colorants.

I. — CHAULMOOGRA :

L'huile de chaulmoogra est l'agent thérapeutique anti-lépreux le plus anciennement connu. Son efficacité est actuellement admise par tous les auteurs. On sait que c'est une huile extraite des graines de certaines plantes des pays chauds notamment de :

Taraktogenos Kurzii (ou véritable Chaulmoogra);

Hydnocarpus Wightiana;

Hydnocarpus Anthelminthica (ou Krabeo du Cambodge);

Carpotrocha Brasiliensis (Chaulmoogra du Brésil).

Pendant longtemps l'huile de Chaulmoogra fut absorbée uniquement par voie buccale, soit en nature, soit en capsules Kératinisées.

Malheureusement ce mode d'administration du remède comporte certains inconvénients : un grand nombre de malades, surtout dans les pays chauds, ne supportent que difficilement l'absorption massive de l'huile par voie buccale. Il arrive fréquemment que des troubles gastriques obligent à arrêter le traitement.

A l'Institut Pasteur de Saïgon (Cochinchine) BOËCE et GUILHERM ont préparé avec le chaulmoogra un savon sous forme de comprimés, absorbables par la voie buccale. Cette préparation présente sur l'huile l'avantage d'être plus efficace et mieux tolérée.

Les phénomènes digestifs provoqués par le savon de chaulmoogra sont généralement peu accentués, cependant, dans un

certain nombre de cas ils sont suffisamment graves pour nécessiter l'arrêt du traitement.

Aussi de nombreux efforts ont été faits pour permettre aux malades de profiter de l'action bienfaisante de l'huile de chaulmoogra, sans en éprouver les inconvénients.

On a essayé d'introduire l'huile de chaulmoogra par le rectum : lavements, suppositoires. Mais ce mode d'absorption ne permet pas de faire des cures de longue durée, seules capables de donner des résultats appréciables.

Actuellement on emploie de préférence les injections sous-cutanées et intra-musculaires.

Les formules des produits injectés varient suivant les auteurs.

Voici la formule de BROQ et POMARET :

Eucalyptol	30 grammes
Huile de Chaulmoogra	70 —

M. L.-R. MONTEL préfère la mixture de MERCADO :

Huile de Chaulmoogra	40 grammes
Huile camphrée	40 —
Résorcine	3 —

Il en fait trois injections intra-musculaires par semaine en commençant par 1cm^3 et allant jusqu'à 10cm^3 .

La mixture de Mercado a donné à M. L.-R. MONTEL ainsi qu'aux autres léprologues des résultats intéressants.

Ceci s'explique certainement par l'action simultanée de l'huile de chaulmoogra et de la résorcine sur les manifestations lépreuses. Au cours de ce travail nous aurons à revenir sur l'association de l'huile de chaulmoogra avec d'autres agents antilépreux et tout particulièrement avec celui qui nous intéresse et qui semble le plus actif d'entre eux : *le bleu de méthylène*.

Un grand progrès dans l'application du traitement chaulmoogrique fut réalisé par la découverte des éthers éthyliques des acides gras de l'huile de chaulmoogra. On utilise actuellement cette excellente préparation en injections sous-cutanées et intra-musculaires.

Durant les dernières années plusieurs auteurs ont fait des essais d'introduction de l'huile de chaulmoogra et de ses dérivés par la voie intraveineuse.

Les travaux de HOOPER, de STEVENEL, de PERRIER et de Raymond de LABERNADIE dans ce domaine sont particulièrement intéressants.

Malheureusement la voie intraveineuse évidemment très active, n'est pas exempte de danger. L'introduction par cette voie est capable d'amener des chocs fort impressionnants, on

accuse aussi ces choses de provoquer la généralisation des bacilles de HANSEN.

Ces réserves diminuent singulièrement la valeur de la méthode.

Avec l'huile en nature neutralisée et suivant technique de Labernadie les inconvénients signalés seraient supprimés.

Tout récemment (10 juin 1936) MM. FLANDIN, BARANGER et RAGU ont essayé sur douze malades de l'Hôpital St-Louis une combinaison de chaulmoogra et de cholestérol. Cette nouvelle préparation s'est révélée aussi active qu'innoffensive et a donné aux auteurs des résultats fort appréciables. Elle permet les plus grands espoirs.

L'avenir montrera, nous l'espérons, les avantages définitifs de cette innovation dans le traitement chaulmoogrique.

II. — MEDICATION BIOLOGIQUE.

De nombreux produits ont été essayés pour combattre la lèpre :

Léproline de Rost;

Tubercules lépreux broyés et stérilisés (GOUGEROT, DE BEURMANN);

Tuberculine;

Vaccins obtenus de cultures lépreuses (SÉZARY, VANDREMER, et Mlle C. BRUN).

Certaines de ces préparations présentent un grand intérêt scientifique, malheureusement elles sont inapplicables dans la pratique courante, de sorte que les lépreux ne peuvent en tirer un grand profit.

III. — PRODUITS CHIMIQUES.

Les progrès de la pharmacopée dans les trente dernières années ont mis en évidence de nombreux produits nouveaux.

Une quantité incalculable d'antiseptiques ont été préparés par les chimistes et expérimentés dans la clinique par les médecins.

La plupart de ces médicaments ont été essayés également contre la lèpre. Citons entre autres : les iodures, le morrhuate de soude (ROGERS) les arsenicaux, l'antimoine et ses dérivés, le stybényl.

Malheureusement aucun de ces produits n'a montré une action nette contre la maladie de Hansen. Si dans certains cas on obtenait seulement des succès relatifs, dans d'autres on aboutissait à des échecs.

La découverte des antiseptiques de la série de l'acridine (tripaflavine, gonacrine) a réalisé un certain progrès.

Cependant tous ces produits étaient insuffisamment actifs contre la lèpre et trop toxiques pour l'organisme humain.

Dans les années qui suivirent l'année 1930, M. L.-R. MONTEL en Indochine, GORDON RYRIE dans les Etats Malais, les auteurs brésiliens en Amérique du Sud ont entrepris des recherches sur l'action contre la lèpre de certains corps de la série des colorants.

Sous le titre « *un nouveau traitement de la lèpre* » M. L.-R. MONTEL a publié le 14 mars 1934 une note préliminaire portant sur l'action des injections intraveineuses du bleu de méthylène.

Depuis l'auteur saïgonnais a expérimenté sa découverte sur plus de quatre cents malades.

Tous les léprologues connaissent la difficulté qu'on éprouve à apprécier la valeur des produits anti-lépreux. La maladie de Hansen se montre parfois très capricieuse. On voit des rechutes et des améliorations spontanées et inattendues. Mais les beaux résultats obtenus avec le bleu de méthylène par M. L. R. MONTEL et autres léprologues coloniaux et métropolitains sont trop nombreux et trop nets pour être attribués au hasard.

Il semble que de toute la médication anti-lépreuse, le traitement combiné de M. L. R. MONTEL : bleu de méthylène, chaulmoogra, soit le plus actif.

Le traitement mixte agit avec la rapidité et l'intensité caractéristique de l'action du bleu de méthylène et permet de profiter des résultats plus durables du chaulmoogra; M. L. R. MONTEL a insisté dans de nombreuses communications sur l'intérêt d'associer les deux produits.

Il est recommandé de joindre à la thérapeutique par voie interne un traitement externe, notamment les agents physiques, la cryothérapie et l'application des pommades à base de chaulmoogra.

Nous conseillons pour les pommades la formule préconisée par le Dr THIBAULT, chef de la Léproserie de Zemio (Afrique Centrale) :

Huile de chaulmoogra brute	50	grammes
Huile de palme	50	—
Oxyde de zinc	10	—

Cette pommade agit d'une façon très efficace.

A l'heure actuelle il est encore prématuré de parler de la guérison de la lèpre. Il n'en est pas moins vrai que le traitement combiné dont nous venons de parler, associé à un traitement externe et aux conditions d'une vie hygiénique normale, permet, dans un grand nombre de cas, d'améliorer sensiblement l'évolution de la redoutable maladie hansénienne.

ETUDE CHIMIQUE DU BLEU DE METHYLENE INJECTABLE PAR VOIE INTRA VEINEUSE

Jusqu'à ces toutes dernières années, le bleu de méthylène n'a été utilisé que comme médication externe ou bien comme produit colorant de laboratoire. Les conditions chimiques de son emploi par voie intraveineuse sont donc encore mal connues.

On peut, en s'inspirant du Journal de Pharmacie et de Chimie¹ résumer en quatre points les conditions pour l'emploi du Bleu de méthylène par voie intraveineuse ce sont :

- 1°) La pureté du produit que l'on va mettre en solution;
- 2°) L'isotonie de cette solution;
- 3°) Sa neutralité;
- 4°) Les conditions de sa stérilisation.

I. — PURETE DU PRODUIT

On appelle souvent bleu de méthylène le chlorure double de zinc et de tétraméthylthionine utilisé en teinture et dans l'industrie des encres, ce produit n'est pas le bleu de méthylène officinal.

Le bleu de méthylène inscrit au Codex sous le nom de chlorure de tetramethyldiaminodiphenylthiazinium est une thionine obtenue en oxydant le dérivé diméthylé du violet de Lauth par le perchlorure de fer en présence d'hydrogène sulfuré (LEBEAU et COURTOIS).

La formule développée du bleu de méthylène ou chlorure de tetreméthylthionine est :



(1) J. C. PEIRIER : Matières colorantes injectables. Journal de Pharmacie et de Chimie, 1935, p. 389.

Voici les renseignements qui nous ont été fournis par le département scientifique Rhône et Poulenc-Spécia.

Selon la Pharmacopée française¹ :

« Le produit officinal ne doit pas contenir de zinc : imbibé d'acide sulfurique, puis chauffé dans une petite capsule de porcelaine il laisse un résidu qui, mouillé d'acide azotique, puis porté au rouge au contact de l'air, disparaît sans laisser de résidu fixe ».

Remarquons que ceci élimine, non seulement le zinc, mais toute base minérale susceptible de donner des cendres. Cette exigence considérée au point de vue absolu, est excessive car si le bleu de méthylène ne doit pas contenir de métaux lourds, il peut renfermer quelques traces de sodium provenant des réactifs de la fabrication. Le Codex aurait donc dû indiquer le pourcentage de cendres toléré.

La Pharmacopée américaine donne plus de détails et il semble que c'est surtout elle qu'il faille prendre en considération. On trouve dans la Pharmacopoeia of the United States :²

« Le chlorure de méthylthionine, séché à 110° C, jusqu'à obtention d'un poids constant ne doit pas perdre plus de 16 % de son poids. Il ne doit pas contenir plus de 1 % de cendres ».

La Pharmacopée américaine demande que le produit ne contienne ni arsenic, ni cuivre, ni zinc :

« Mélanger soigneusement 0 gr. 2 de chlorure de méthylthionine avec environ 0 gr. 5 de nitrate de potassium en poudre et 0 gr. 5 de carbonate de sodium anhydre, chauffer le mélange dans un creuset jusqu'à complète oxydation de la matière organique. Dissoudre le résidu refroidi dans 15 cc. d'acide sulfurique dilué et évaporer la solution à la flamme, jusqu'à production de vapeurs d'acide sulfurique : le résidu ainsi obtenu doit être exempt d'arsenic.

Chauffer 0 gr. 5 de chlorure de méthylthionine sans atteindre le rouge, jusqu'à ce qu'il soit complètement carbonisé. Faire bouillir, pendant cinq minutes, le résidu en poudre avec 10 cc. d'acide nitrique, diluer, filtrer et laver le résidu avec 10 cc. d'eau distillée. Mélanger le filtrat et les eaux de lavage et faire bouillir le mélange avec 1 cc. d'acide nitrique, ajouter un excès d'ammoniaque³ et filtrer, si c'est nécessaire : le liquide doit rester clair après addition d'un volume égal de sulfure d'hydrogène (cuivre ou zinc).

Les auteurs ayant manipulé les solutions de bleu de méthylène ont précisé différents points :

(1) Codex français, 1908, p. 96.

(2) Pharmacopoeia of the United States, XI, édition 1936, p. 235.

(3) Ce qui élimine le fer, dont la présence est tolérée à l'état de trace.

PEIRIER dans la publication citée ajoute ceci :

« Nous signalons que certains échantillons de Bleu subissent du fait du climat tropical une altération assez profonde, consistant en une dissociation en H^2S et triméthylamine à odeur repoussante. De tels produits doivent être rejetés.

Si l'altération n'est pas profonde, on peut se borner à placer le bleu de méthylène dans un cristalliseur à l'étuve à 50° , l'odeur de triméthylamine disparaît au bout de quelques instants.

Il importe de vérifier, comme le fait judicieusement observer CATTELAÏN (Annales des Fraudes et Falsifications de mai 1934), que le bleu de méthylène est entièrement soluble dans l'alcool méthylique; certains échantillons commerciaux contiennent, en effet, un chlorure double de zinc et de tétraméthylthionine, corps différent du bleu de méthylène et qui présenterait des inconvénients de causticité pour une solution injectable. »

Pratiquement, le mieux est donc d'adopter un produit pur connu pour l'usage thérapeutique (Bleu de Méthylène R. A. L. par exemple).

Dans un article de Dorolle et Huynh-Van-Huy (Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, février-mars 1935), les auteurs ont analysé la pureté du produit R. A. L. et du produit officinal voici leurs conclusions :

« L'examen chimique de ces deux produits a été aimablement fait par M. GUIPHERM, Chef du Laboratoire de Chimie de l'Institut Pasteur de Saïgon, que nous remercions ici de son obligeance. En voici les résultats :

	Echantillons	
	R. A. L.	Officinal
Insoluble dans l'alcool méthylique bouillant 98° , 99°	0,4 %	8 %
Produits toxiques (Zn, Pb)	néant	néant
Fer	Présence	Présence

Conclusions : Ne renferment pas de produits toxiques. En prenant la solubilité dans l'alcool méthylique comme test de pureté, le produit R. A. L. présente une supériorité marquée ».

II. — ISOTONIE DE LA SOLUTION.

L'isotonie de la solution du bleu de méthylène à 1 % doit être obtenue par adjonction du saccharose (94 grammes par litre).

III. — NEUTRALITE.

La solution de bleu de méthylène à 1 % a un pH de 3,57; il semble donc indiqué de ramener ce pH à 7,4 tout en sachant que pour la voie intra-veineuse ces questions de neutralité ne sont pas d'une importance primordiale, à condition de faire l'injection extrêmement lentement.

PEIRIER propose, pour avoir une solution neutralisée et isotonique, de mélanger extemporanément les deux solutions suivantes :

<i>Solution A</i>	{	Bleu de méthylène	1 gr.
		Eau distillée	25 gr.
		N	
		Soude —	2 cc.
		10	
		Eau distillée q. s. p.	50 cc.
<i>Solution B</i>	{	Saccharose	9,4 gr.
		Eau distillée q. s. p.	50 cc.

IV. — CONDITIONS DE STERILISATION.

Une quatrième condition doit s'ajouter aux trois premières : c'est de ne pas stériliser les ampoules à haute température, mais de les tyndalliser par trois chauffages successifs, pendant 3 jours à 60 ou 80°.

INTOXICATION EXPERIMENTALE

PAR LE BLEU DE METHYLENE

CHEZ LE LAPIN

MM. DOROLLE et HUYNH-VAN-HUY ont relaté dans une communication à la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine les résultats de leurs recherches sur la toxicité expérimentale de quelques colorants dont le bleu de méthylène.

Nous nous permettons de rappeler les constatations très intéressantes de ces auteurs¹.

MM. DOROLLE et HUYNH-VAN-HUY se sont servi des 4 solutions différentes de bleu de méthylène :

N° 1. — A. Bleu de méthylène officinal en solution aqueuse à 1 %.

N° 1. — B. Bleu de méthylène officinal en solution à 1 % neutralisée (pH 7,4) et isotonisée (Formule PEIRIER).

N° 2. — A. Bleu de méthylène R. A. L. en solution aqueuse à 1 %.

N° 2. — B. Bleu de méthylène R. A. L. en solution à 1 % neutralisée (pH 7,4) et isotonisée (Formule PEIRIER).

Les expérimentateurs ont étudié comme suit : Sur les lapins, l'action de ces quatre solutions de bleu de méthylène injecté dans les veines, quotidiennement, pendant 10 jours à la dose de 10 mmgr. par kilogramme de poids.

Les animaux ont supporté cette intoxication avec des réactions légèrement différentes, suivant la nature de la solution :

Perte de poids : A peu près identique pour les quatre solutions différentes (250 à 280 gr. pour les lapins de 1 kg. 650 à 1 kg. 800).

Oscillations thermiques : Très nettes avec toutes les solu-

(1) P. DOROLLE et HUYNH-VAN-HUY : Toxicité expérimentale de quelques colorants injectables. Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine. Année 1935, février-mars, p. 117.

tions, à partir de la 3^e ou 4^e injection, atteignant une différence de 1°5, entre la température du matin et celle du soir pour les solutions neutralisées isotonisées 1-B et 2-B, et 3°5 avec hyperthermie considérable (37°-40-5) pour la solution de Bleu officinal non neutralisée (1-A).

La solution de Bleu R. A. L. non neutralisée 2-A a donné des réactions thermiques beaucoup moins vives que la solution correspondante de Bleu officinal.

CONCLUSION : Le lapin supporte, pendant dix jours, les injections intra-veineuses quotidiennes de 10 mmgr. par kg. de poids de bleu de méthylène. Il présente une perte de poids considérable (1/7 à 1/6 de poids). Les réactions thermiques constatées ont été beaucoup plus faibles avec le Bleu R. A. L. qu'avec le Bleu officinal et avec les solutions neutralisées isotonisées (Formule PEIRIER) qu'avec les solutions ordinaires.

Les doses léthales moyennes¹ sont :

Pour la solution.	{	N° 1. — A.	50 mmgr./kg.
		N° 1. — B.	50 mmgr./kg.
		N° 2. — A.	40 mmgr./kg.
		N° 2. — B.	60 mmgr./kg.

PRINCIPAUX PHENOMENES TOXIQUES OBSERVES AVEC LE BLEU DE METHYLENE CHEZ LE LAPIN

Les lapins injectés par voie intraveineuse avec *les doses proches de la dose mortelle* présentent :

Poil hérissé, hypothermie (38° et même 37° dans un cas avec la solution 1-A). Tachycardie, polypnée, parfois salivation intense, prurit nasal.

Aux doses limites :

Légère exophtalmie, mydriase, quelques convulsions, paralysie transitoire du train postérieur, parfois quadriplégie transitoire.

Aux doses mortelles :

La mort survient quelques secondes après la fin de l'injection, par de grandes convulsions épileptiformes, avec exophtalmie intense et mydriase complète.

A l'autopsie, on trouve, outre une coloration intense des muqueuses, des lésions considérables d'œdème pulmonaire avec dilatation du cœur.

(1) On appelle dose léthale moyenne la dose tuant au moins la moitié des animaux en expérience.

DIFFERENTS EMPLOIS DU BLEU DE METHYLENE EN INJECTIONS INTRAVEINEUSES

En dehors de son action spécifique dans la lèpre, à laquelle nous consacrons ce travail, le bleu de méthylène intraveineux a été préconisé encore dans certaines autres maladies.

TUBERCULOSE.

Dès 1933, M. L. R. MONTEL a eu l'idée d'essayer ce colorant dans la tuberculose. L'auteur saïgonais a obtenu, grâce à cette méthode des améliorations intéressantes¹.

M. Maurice PÉRIOT, médecin des hôpitaux de Marseille, s'étant occupé tout particulièrement de la question, a précisé les conditions du traitement : technique, posologie, indications, etc...².

En se basant sur les résultats obtenus dans deux cents cas, le Docteur PÉRIOT conclut que dans toutes les formes aiguës de la tuberculose : granulie, pneumonie caseuse, broncho-pneumonie et même toute poussée évolutive, il vaut mieux s'abstenir du traitement. Dans ces cas la défense locale est débordée, inopérante, paralysée sans doute par l'abondance des déchets organiques

Par contre, hors les formes aiguës, pendant les phases apyrétiques, de toutes les autres tuberculoses, dans les réactions cortico-pleurales, dans les pachypleurites, les infiltrations uni- et même multilobaires avec ulcérations centrales, le bleu de méthylène a donné au Docteur Maurice PÉRIOT des nettoyages impressionnants par leur étendue et leur rapidité.

(1) M. L. R. MONTEL : Essais d'injections intraveineuses de bleu de méthylène dans la tuberculose. Bulletin de la Soc. Médico-chirurgicale de l'Indochine, n° 3, mars 1934 .

(2) M. Maurice PÉRIOT : Le bleu de méthylène dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. Provence-Médicale, décembre 1935.

A une conférence faite au Comité Médical des Bouches-du-Rhône ¹, l'auteur marseillais a présenté de nombreux clichés radiographiques montrant nettement les améliorations obtenues par lui grâce au colorant.

En ce qui concerne les crachats, le bleu de méthylène amènerait la diminution des expectorations et la disparition, dans 60 % des cas, des bacilles de Koch, après quatre à cinq séries (parfois même dès la première).

ZONA.

TRUONG-VAN-QUÈ a relaté quatre observations de malades atteints de zona et traités par des injections intraveineuses de bleu de méthylène ². L'auteur a obtenu, grâce à cette méthode, de beaux succès : suppression rapide (en quelques heures) des névralgies rebelles aux autres traitements, disparition des phénomènes généraux, et cicatrisation des lésions à partir du 3^e ou 4^e jour.

INTOXICATIONS PAR LES CYANURES ET L'OXYDE DE CARBONE

M. HIRCHBERG a fait à la Société de Médecine de Paris ³ un rapport sur un travail de M. KONAR (Pologne) montrant la valeur remarquable du bleu de méthylène en injections intraveineuses dans l'intoxication cyanurée. L'action, en quelque sorte spécifique, du bleu de méthylène, qui apparaît comme un véritable antidote des cyanures toxiques, mérite d'être connue, d'autant plus que le colorant montre aussi une activité marquée dans l'empoisonnement par l'oxyde de carbone. L'auteur rapporte un cas d'intoxication extrêmement grave par le cyanure de potassium guéri par deux injections de bleu de méthylène.

Certains auteurs pensent que le bleu de méthylène provoque la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine, celle-ci fixant l'acide cyanhydrique qui ne peut plus dès lors être déplacé.

Mais, comme l'indique très justement A. RAVINA ⁴ cette

(1) Maurice PÉRIOT : Conférence au Comité Médical des Bouches-du-Rhône. Comité Médical des Bouches-du-Rhône. Octobre 1935.

(2) TRUONG-VAN-QUÈ : Traitement du zona par les injections intraveineuses de bleu de méthylène en solution à 1/100. Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, n° 6, Juin-Juillet 1934.

(3) HIRCHBERG : Communication à la Société de Médecine de Paris. Presse Médicale, 1935, n° 68, p. 1.337.

(4) A. RAVINA : L'année thérapeutique. Médications et procédés nouveaux. Année 1935.

théorie n'est pas suffisante, car elle n'explique pas l'action du bleu dans les intoxications par l'oxyde de carbone. Le mode d'action du colorant est certainement plus complexe et, d'ailleurs, encore mal établi.

*PNEUMONIE. — BRONCHO-PNEUMONIE.
ETAT DYSPNEIQUE.*

Les travaux expérimentaux des auteurs américains ont montré l'action favorable exercée par le bleu de méthylène dans tous les états où existe un appauvrissement en oxygène de l'organisme.

Aussi a-t-on pensé qu'il pourrait se montrer efficace dans les cas de gêne respiratoire avec troubles graves de la petite circulation.

RAVINA, dans son ouvrage, a résumé les travaux de Hans SCHLUNGBAUM, qui a injecté du bleu de méthylène à des malades dyspnéiques et cyanosés, au cours de processus pulmonaires aigus graves^{1 et 2}.

La technique de l'auteur allemand : injection de la solution à 1 % stabilisée, n'a jamais provoqué d'accidents toxiques sérieux.

Cette thérapeutique doit être réservée aux cas de cyanose et de dyspnée très prononcées; selon SCHLUNGBAUM, elle les améliore rapidement, et parfois presque immédiatement au cours même de l'injection : la respiration devient plus calme, moins pénible, l'anxiété disparaît, les malades se trouvent beaucoup mieux. Dans quelques cas, on voit succéder à la cyanose une certaine rougeur du visage.

L'auteur rapporte, en particulier, le cas d'une pneumonie grippale double avec dyspnée et cyanose, tachycardie extrême sur laquelle n'agissaient ni les tonicardiaques, ni les inhalations d'oxygène. Une demi-heure après l'injection de bleu de méthylène, la cyanose disparut, le malade se trouva mieux et put passer une nuit tranquille. Le lendemain les phénomènes dyspnéiques et la cyanose réapparurent; une nouvelle injection eut un résultat aussi favorable que celle de la veille.

Dans un cas de pneumonie infectieuse, l'influence favorable fut aussi nette. Il en fut de même chez un malade atteint de broncho-pneumonie. Les accidents recommencèrent trois fois de suite à vingt-quatre heures d'intervalle environ et l'on injecta

(1) RAVINA : Année thérapeutique 1935.

(2) Hans SCHLUNGBAUM : (*Deutsche Medizinische Wochen*, 14 juin 1935).

donc une quantité assez importante de bleu de méthylène; c'est le seul cas où parurent se produire quelques phénomènes toxiques. Ceux-ci furent, en tout cas, de courte durée et le malade guérit rapidement.

SCHLUNGBAUM cite encore le cas d'un malade âgé, qui fit une pneumonie hypostatique consécutive à un ramolissement cérébral. Alors qu'il était dans le coma, avec respiration stertoreuse et cyanose très prononcée, une injection de bleu de méthylène fit disparaître la cyanose et la polypnée au bout d'une demi-heure. Cette amélioration dura plus de douze heures, puis les accidents reprirent et entraînèrent rapidement la mort du malade.

L'auteur conclut que, lorsqu'il existe une gêne importante de la petite circulation avec appauvrissement marqué en oxygène de l'organisme, l'injection de bleu de méthylène permet d'agir sur la dyspnée, la cyanose et les phénomènes subjectifs pénibles qui s'y surajoutent. Cette thérapeutique n'a aucune action sur l'évolution même de la maladie, mais elle constitue un procédé simple, capable de calmer des symptômes très pénibles pour le malade et de le mettre dans de meilleures conditions générales. L'injection du bleu de méthylène mériterait ainsi de trouver place dans la thérapeutique symptomatique des processus pulmonaires aigus graves.

ACTION DU BLEU DE METHYLENE SUR LE METABOLISME DES CORPS TERNIAIRES

SESTILIO GABRIELLI¹ a expérimenté l'action du bleu de méthylène sur le métabolisme des sucres chez les diabétiques et chez les sujets normaux.

Chez les sujets normaux, le colorant injecté dans les veines a amené une chute notable de la glycémie.

Chez les diabétiques, le bleu de méthylène exerce également une influence marquée sur le métabolisme des corps terniaires.

Chez un malade, présentant à jeun un taux de glycémie de 1,90 p. 100 et très peu de tolérance pour le glucose alimentaire, l'auteur détermine la courbe de glycémie et fait l'expérience suivante : il administre 50 grammes de glucose par la bouche et, après avoir attendu qu'un certain degré d'hyperglycémie se produise, il injecte 20 cc. de la solution de bleu de méthylène à 1 %.

(1) SESTILIO GABRIELLI : (*Paris Médical*, n° 19, 12 mai 1934). L'action hypoglycémiante du bleu de méthylène (*le Consultant du praticien*, 1934).

Une dose identique est injectée une heure et demie après. La première injection abaisse le sommet de la courbe glycémique; la deuxième détermine une chute rapide du taux de la glycémie qui revient vers la quatrième heure, à la valeur calculée à jeun.

Chez un diabétique grave, présentant à jeun une glycémie de 2,10 p. 100, une glycosurie de 38 p. 1.000 et de l'acétonurie, on pratique une injection intra-veineuse de 50 cc. de bleu de méthylène à 1 % et on prélève, toutes les demi-heures, des échantillons de sang pour le dosage de la glycémie. Dans la demi-heure qui suit l'injection, on constate une légère augmentation de la glycémie qui est suivie à son tour d'une hypoglycémie intense. En suite, la courbe remonte sans cependant atteindre, pendant quatre heures, le niveau de la glycémie déterminé au début de l'expérience.

Par conséquent, le bleu de méthylène est susceptible de faire baisser la glycémie d'un diabétique pendant plus de quatre heures.

Il est probable que l'effet hypoglycémiant du bleu de méthylène est dû aux propriétés oxydo-réductrices de cette substance. Mais on ne peut, jusqu'ici, qu'émettre des hypothèses à ce sujet.

D'une façon générale aucun des auteurs précités ne signale d'accidents toxiques dus à la médication.

Dans certains cas, elle agirait au contraire en prévenant ou en supprimant certains symptômes toxiques (anoxhémie) dus aux affections en cours.

TECHNIQUE -- MODE D'EMPLOI

POSOLOGIE ^{1 et 2}

La méthode de MONTEL consiste en injections de bleu de méthylène, soit seul, soit combiné avec des préparations à base de chaulmoogra.

Le colorant doit être injecté par voie intraveineuse. Chez les petits enfants, dont les vaisseaux sont trop étroits, on peut recourir pourtant aux injections intramusculaires.

Nous insistons sur la nécessité de suivre strictement la technique préconisée par M. L. R. MONTEL.

Tous les écarts de la méthode sont susceptibles de causer des échecs. Nous ne saurions trop mettre en garde contre les improvisations dans la matière. Pour obtenir de bons résultats, il est indispensable de s'en tenir à la technique indiquée par M. L.-R. MONTEL.

LA TECHNIQUE DE M. L.-R. MONTEL

Faire tous les deux jours des injections intraveineuses d'une solution à 1 % : de bleu de méthylène R. A. L. Codex tyndalisée à 80°, une heure par jour pendant trois jours.

La stérilisation à 120° doit être rejetée, elle a le grave inconvénient de produire dans la solution des modifications physico-chimiques productrices de chocs.

Il y a intérêt à préparer des solutions isotonisées à pH normal 7,4-7,6, suivant la méthode de J. C. PEIRIER.

Les injections se font par séries de 18 ou 24, avec vingt jours ou un mois de repos entre les séries. La dose minimum,

(1) M. L. R. MONTEL, TRAN-VAN-HANH, NGUYEN-VAN-KHAI, LE-VAN-PHUNG, TRUONG-VAN-QUE et NGUYEN-NGOG-NHUAN : 3° Note sur les injections intraveineuses de bleu de méthylène dans la lèpre : posologie, tolérance technique. (Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, n° 5, Mai 1934).

(2) M. L. R. MONTEL : Conférence sur le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. (Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 1^{er} avril 1936).

utile et efficace, est de 1/2 centigramme par kilogramme de poids du malade. On doit toujours atteindre cette dose, elle peut même être dépassée jusqu'à 8 milligrammes. Chez les malades tolérants (les enfants surtout) on peut même injecter 1 centigramme par kilogramme du poids.

Par contre, chez les malades réagissant, il convient de tâter, au début, la susceptibilité par des doses faibles. Il faut progresser alors par 2 ou 3 cm³ et s'en tenir à la dose tolérée qui précède immédiatement celle qui amène des accidents d'intolérance.

Au besoin, on peut espacer les injections : 2 par semaines au lieu de 3 quitte à prolonger le traitement et à faire 24 ou 30 injections au lieu de 18.

Parfois, en effet, les injections sont parfaitement tolérées jusqu'à 15 ou 20 cm³, mais donnent lieu, cette dose dépassée, à des symptômes d'intolérance. C'est une indication à ne pas dépasser la dose.

D'autres sujets, après avoir mal supporté les premières injections, s'habituent au bleu; c'est une question d'expérience de doigté et de sens critique.

Les injections doivent être faites dans une veine du pli du coude, suivant la technique habituelle, en poussant le liquide très lentement.

Il est préférable, mais non absolument indispensable, que le malade soit à jeun.

Les séries de bleu doivent être répétées pendant des mois et des années. Une seule série du colorant ne peut avoir plus d'influence sur la lèpre qu'une série de novarsénobenzol sur la syphilis.

La quantité totale du bleu injecté pendant la cure ne doit pas se limiter à quelques centaines de centimètres cubes. Le traitement doit atteindre plusieurs litres de solution.

Cette quantité de colorant, généralement bien supportée, permet de changer l'évolution et le pronostic de la maladie d'Hansen.

Ainsi, par exemple, H. V. S. atteint de la lèpre généralisée a reçu en 17 mois 2 litres 1/2 de bleu.

Résultat : Guérisons de toutes les ulcérations, affaissement et assouplissement des lépromes, diminution de poids par désinfiltration cutanée générale, puis augmentation de poids, disparition des algies, retour de l'appétit, du sommeil et de l'activité générale¹.

(1) Voir les détails dans le chapitre des observations.

De même, Mme H. porteuse de lésions lépreuses généralisées¹ succulentes, infiltrées, érythémateuses, fut complètement blanchie en 2 ans; cela grâce à cinq séries de bleu de méthylène totalisant 3 litres 250 cm³ de la solution à 1 %.

Dans les deux cas, le bleu fut admirablement bien supporté par les malades.

ACTION IMMEDIATE

Au cours de l'injection de bleu, les téguments et les muqueuses du patient (face, lèvre, sclérotique) prennent une teinte livide, ardoisée, le masque devient effrayant, en contraste avec l'habitus général du sujet qui n'éprouve aucune sensation désagréable. La circulation et la respiration restent normales et, en dépit de l'aspect syncopal de la physionomie, l'on observe aucune tendance lypothymique. Cet aspect inquiétant n'est heureusement qu'une apparence : le bleu circulant, le retour à l'état normal est rapide.

A la fin de l'injection et pendant les heures qui suivent, le sujet injecté éprouve diverses sensations anormales : constriction pharyngée, picotements au niveau de la muqueuse buccale, fourmillements douloureux, rappelant des piqûres d'épingle dans les extrémités des doigts, fatigue générale, nausées, vertige, asthénie, sialorrhée. Ces signes sont passagers, ils disparaissent rapidement.

Une sialorrhée très marquée, avec tendance à la syncope, indique, soit l'intolérance au Bleu, soit que la dose maxima tolérée par le malade est atteinte ou dépassée.

Depuis qu'on utilise des solutions tyndalisées strictement neutres, on n'observe plus de phénomènes de chocs (accès pseudopustules) signalés avec le bleu stérilisé à 120°.

TROPISME ELECTIF

Dès la première injection, les lésions lépreuses infiltrées se colorent en bleu ardoisé.

Seules les régions atteintes par la maladie de Hansen prennent cette teinte. Toutes les autres restent inchangées.

Aux injections suivantes la teinte bleue des régions lésées s'accroît.

(1) Idem.

Il existe une relation étroite entre l'évolution de la maladie et le changement de teinte des éléments lépreux.

La guérison des lésions coïncide avec leur décoloration.

Il en résulte que le meilleur moyen de faire disparaître les lésions et la coloration est de continuer le traitement (on blanchit les malades en les bleuissant).

La perte du pouvoir fixateur du colorant est un critérium certain de la guérison clinique.

Les lésions riches en bacilles infiltrations, nodules, lèpromes, fixent intensément le bleu de méthylène. Par contre, les éléments ne contenant pas de microbes : sarcoïdes, macules, léprides marginées à extension centrifuge, léprides papuleuses, lichénoïdes, lésions tuberculoïdes, ne retiennent pas le colorant.

Il existe une relation certaine entre l'abondance des bacilles et le degré de fixation du colorant. Cette constatation fait supposer que c'est réellement le bacille de Hansen qui prend le bleu.

Les travaux de MM. L.-R. MONTEL, MARCHOUX et CHORINE, LÉPINE et Markianos LOMBARDO de Pise en ont apporté la démonstration.

La coloration pathognomonique des lésions lépreuses a dans les formes frustes de la maladie de Hansen une réelle valeur diagnostique. En effet, seules les lésions lépreuses se colorent en bleu et gardent cette coloration. Ce phénomène curieux ne s'observe dans aucune autre affection cutanée.

La dite constatation est confirmée par de nombreux auteurs; M. le professeur GUGEROT a essayé le bleu de méthylène sur six malades atteints de psoriasis. Aucun d'eux n'a fixé le colorant.

ACTION DU BLEU DE METHYLENE SUR LES DIFFERENTES MANIFESTATIONS DE LA LEPRE

Le bleu de méthylène n'agit pas de la même façon sur toutes les lésions lépreuses.

Dans certaines formes de la maladie, l'action du produit est immédiate, dans les autres formes elle ne se manifeste qu'à la suite d'une ou plusieurs séries d'injections.

En principe, les lésions jeunes évolutives contenant beaucoup de bacilles sont plus nettement influencées par le bleu que les formes anciennes stabilisées pauvres en bacilles.

Nous donnerons ici quelques précisions concernant l'action du bleu de méthylène sur les diverses manifestations de la maladie de Hansen.

POUSSES EVOLUTIVES.

L'action du bleu de méthylène sur les poussées évolutives est très nette.

C'est une des indications principales de la méthode MONTEL.

Dès les premières injections, on observe l'arrêt de la poussée. La fièvre baisse immédiatement, les douleurs disparaissent, le sommeil et l'appétit reviennent, l'état général s'améliore. Les malades éprouvent une sensation toute particulière de bien-être. Parfois, on assiste à de véritables résurrections.

Les lésions cutanées, inflammatoires accompagnant la poussée : (bulles de pemphigus, nodules dermo-épidermiques, érythèmes diffus infiltrés, lépromes et léprides, œdèmes, adénites aiguës, récentes), rentrent rapidement en régression.

Aucun médicament, y compris le chalmooгра, n'est capable d'éteindre aussi rapidement les phénomènes aigus de la maladie de Hansen et d'en juguler les crises.

Le bleu n'exerce pas un pouvoir préventif sur les poussées

évolutives. On peut voir se produire ces poussées même chez des malades traités régulièrement par le bleu. Ce fut le cas du malade N. V. B. dont nous donnerons plus loin l'observation détaillée. Ce lépreux, porteur de nombreuses lésions à la face et sur le corps, fut traité énergiquement par le bleu et le collobiase (spécialité à base de chaulmoogra).

Le malade était déjà presque complètement blanchi quand, au 14^e mois de séjour à l'hôpital, en plein traitement, il se produisit une poussée aiguë avec réactivation de toutes les lésions anciennes et l'apparition d'éléments nouveaux.

On poursuivit le traitement au même rythme que précédemment.

Quelques injections de bleu de méthylène suffirent à arrêter la poussée et à blanchir de nouveau le malade.

Le cas de N. V. B. est typique : les lésions des poussées évolutives apparues au cours du traitement sont habituellement très faciles à faire disparaître.

Dans une communication présentée à la Société Médico-Chirurgicale d'Indochine, M. MONTEL relate le cas curieux d'un malade traité avec succès pour une poussée fébrile aiguë¹.

Au cours du traitement le malade avait fait quatre poussées fébriles avec réactivation des lésions; chacune d'elles étant moins importante que la précédente et disparaissant plus rapidement. La quatrième poussée a été la dernière et depuis le malade est complètement blanchi.

Cette action du bleu n'est pas absolument constante. Dans cinq pour cent des cas des poussées, elle a été nulle.

Conclusion.

L'action du bleu de méthylène sur les poussées évolutives est très nette. C'est une des indications les plus formelles de la méthode MONTEL.

Dans l'immense majorité des cas, le bleu arrête la poussée, jugule la fièvre, améliore l'état général, fait disparaître les lésions cutanées et autres.

Le colorant ne prévient pas toujours les récurrences, mais les combat efficacement.

LESIONS NODULAIRES.

Le bleu de méthylène ne guérit pas les nodules anciens durs, et fibreux. Il arrête tout au plus leur évolution et empêche à un certain degré, l'apparition de nouvelles lésions.

(1) M. L. R. MONTEL : Traitement de la Lèpre par le bleu de méthylène en injections intraveineuses (Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, n° 7. Août-Septembre 1934).

Par contre, sur les nodules récents, mous, riches en bacilles le bleu de méthylène exerce une action très nette, qui peut aller jusqu'à la disparition complète de ces manifestations hanséniennes.

Les cures mixtes : bleu-chaulmoogra, sont particulièrement recommandables dans les cas de lésions nodulaires, elles doivent être poursuivies très longtemps.

PLAIES, BRULURES, RHAGADES, FISSURES.

Ces lésions sont très fréquentes chez les lépreux.

Les troubles de la sensibilité tactile et thermique sont souvent les causes des lésions traumatiques et des brûlures.

De même, les tissus lépreux mal nourris suppurent facilement et se cicatrisent mal.

Grâce au bleu de méthylène, toutes ces lésions se ferment et se cicatrisent avec une rapidité souvent surprenante.

PEMPHIGUS

Quelques injections de bleu de méthylène suffisent pour débarrasser les lépreux des bulles de pemphigus et des ulcérations consécutives.

Sous l'influence du traitement, les bulles diminuent de volume et se dessèchent; les ulcérations se cicatrisent rapidement.

LES INFILTRATIONS DIFFUSES

Les infiltrations diffuses sont très favorablement influencées par le bleu.

Tout médecin connaît l'aspect hideux des malades atteints d'œdèmes lépreux diffus. Les traits de leur visage sont effacés, leur corps et leurs membres deviennent difformes (Elephantiasis). L'état général dépérit. Dans un certain nombre de cas il est impossible à ces lépreux de marcher.

Quelques injections de bleu de méthylène transforment totalement ces malades :

Les œdèmes fondent, les lésions éléphantiasiques disparaissent, le visage reprend l'aspect humain, la forme du corps se dessine nettement et le galbe musculaire des membres réapparaît. L'état général s'améliore notablement, les mouvements deviennent vifs et allègres. Le malade débarrassé de ses œdèmes se tient facilement debout; il peut marcher et même courir. Souvent il est capable de recommencer son travail.

Quand on pèse de tels malades, on constate que la fonte des œdèmes a fait baisser leur poids de plusieurs centaines de grammes et même de quelques kilogrammes.

Au début du traitement, l'amélioration est très rapide, la baisse du poids brusque et très marquée, c'est la période de la disparition des œdèmes et de l'éléphantiasis qui étaient surtout provoqués par le mauvais état général.

Ensuite succède la phase de guérison et de désinfiltration des lésions lépreuses proprement dites. Le poids du malade baisse encore pendant un certain temps, mais a un degré bien moindre.

Cette chute du poids n'est pas définitive. Le bleu de méthylène améliorant l'état général des malades relevant les forces et excitant l'appétit des sujets les fait grossir parfois de plusieurs kilogrammes.

• INFILTRATIONS EN NAPPES

Le bleu de méthylène exerce une action très nette sur ces manifestations hanséniennes. Le processus de guérison dépend de l'étendue et du degré d'ancienneté des lésions.

Les léprômes infiltrés récents, même actifs, érythémateux et succulents guérissent très rapidement sous l'influence du médicament.

Dès le début du traitement, les infiltrations fondent, l'érythème se calme, de larges squames se détachent des surfaces ayant retenu le colorant.

Quand les lésions se sont affaissées au niveau de la peau saine, un liseré ivoirin cicatriciel se forme à la périphérie et évolue progressivement vers le centre. En même temps, des plaques de cicatrisation apparaissent sur toute la surface des lésions. Ce double processus cicatriciel accélère notablement la guérison.

Au bout de quelques mois de traitement, on trouve, à la place des anciennes lésions, une peau ayant l'aspect de la peau saine : elle est souple, mince et peut se plisser; seules, quelques petites macules pigmentées de couleur ocre clair, ou quelques plaques achromiques rappellent encore l'emplacement des régions atteintes.

Dès les premières injections, les nappes infiltrées, diffuses, se colorent très intensément en bleu. L'amélioration de lésions coïncide avec leur décoloration. Une fois guéris, ces léprômes ne prennent plus le colorant même injecté à fortes doses.

Les biopsies en séries montrent l'action nette du bleu sur les bacilles de Hansen.

Très riches en bacilles au début du traitement, les prélèvements s'appauvrissent par la suite. Souvent on constate la disparition complète du microbe.

NAPPES INFILTREES, DIFFUSES. ANCIENNES.

Ces lésions cèdent également au bleu, mais la désinfiltration et la décoloration sont lentes. Souvent on n'observe pas de liserés périphériques de cicatrisation.

Les processus de guérison se borne à l'apparition de plages achromiques cicatricielles qui gagnent en surface, confluent peu à peu et finissent par occuper la totalité des régions atteintes.

ULCERATIONS

Le bleu de méthylène agit efficacement sur toutes les ulcérations lépreuses, mais le temps nécessaire à la cicatrisation de ces lésions varie avec leur nature et leur cause.

On distingue chez les lépreux plusieurs variétés d'ulcérations :

1° ulcérations consécutives aux bulles de pemphigus lépreux.

2° ulcérations résultant de la fonte des lépromes.

3° ulcérations trophiques : maux perforants plantaires, panaris, etc.

I. — ULCERATIONS CONSECUTIVES AUX BULLES DU PEMPHIGUS LEPREUX.

Nous avons déjà parlé de cette variété, quelques injections de bleu suffisent généralement à la cicatrisation des ulcérations dues aux bulles du pemphigus.

L'épidermisation et la guérison se produisent avec une rapidité évidente.

Or, ces lésions sont très riches en bacilles de Hansen. Le bleu de méthylène diminue ainsi le danger de contagion pour l'entourage du malade.

Nous aurons d'ailleurs encore l'occasion de revenir sur le rôle prophylactique du colorant.

II. — ULCERATIONS CONSECUTIVES A LA FONTE DES LEPROMES.

Il arrive que le bleu produise la fonte purulente de cer-

tains lépromes. Ces lésions se ramollissent, suppurent et s'ulcèrent. Il se produit un phénomène qui pourrait être comparé au phénomène de Koch dans la tuberculose. Les ulcérations consécutives à ces fontes purulentes guérissent très rapidement sous l'influence du traitement continué et laissent des cicatrifications souples à aspect atrophique. Ceci s'observe surtout dans les poussées furunculoides consécutives au traitement (V. plus loin).

III. — MAUX PERFORANTS, ULCERATIONS, PANARIS.

Ces lésions s'améliorent sous l'influence du bleu.

Le temps nécessaire à la cicatrisation complète est variable. Dans certains cas, pour obtenir des résultats positifs, on est obligé de faire plusieurs séries d'injections.

La pathogénie des maux perforants explique ce fait. On sait que les troubles trophiques ne sont pas dus à la destruction localisée et directe des tissus par les bacilles de Hansen.

Les maux perforants ont essentiellement pour cause la mauvaise nutrition des tissus, l'atteinte du système nerveux, les troubles de la vascularisation. Il est évident qu'un nerf ou un vaisseau détruit ne peut pas être reconstitué par quelques injections d'un médicament.

De même, on comprend qu'un mal perforant cicatrisé est susceptible de récidiver, les nerfs et les vaisseaux plus ou moins lésés restant particulièrement fragiles et vulnérables.

Mais, dans la majorité des cas, l'action du bleu de méthylène sur les maux perforants est remarquable, et par sa rapidité, et par son intensité.

Sous l'influence du colorant, les lésions datant de plusieurs années et rebelles à tout autre traitement, se dessèchent et se nettoient; des bourgeons charnus comblent l'ulcération et l'épidermisation se produit.

Dans une communication faite à la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, M. L.-R. MONTEL a relaté¹ les résultats obtenus par lui dans dix cas de maux perforants d'origine lépreuse.

Neuf malades ont été guéris dans un délai variant entre 15 jours et 3 mois; trois ont récidivé soit in situ, soit à proximité de la lésion guérie, chez un seul, le mal perforant est resté stationnaire.

(1) M. L. R. MONTEL : Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène en injections intraveineuses. Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, n° 7, Août-Septembre 1934.

LES LEPRIDES NON INFILTREES, LES TACHES, LES MACULES

Les léprides non infiltrées et les taches appartiennent à la catégorie des lésions peu influencées par le bleu de méthylène.

Ces manifestations hanséniennes n'ont qu'un faible pouvoir fixateur pour le colorant. Elles prennent seulement la couleur bleue pendant les heures qui suivent l'injection. Cette teinte transitoire n'est pas franchement bleue, elle est plutôt ardoisée, grisâtre ou lilacée.

Souvent l'injection de bleu n'amène aucun changement, même passager, de la teinte des léprides et des taches.

On sait que l'action curative du bleu de méthylène se manifeste surtout sur les lésions qui prennent la couleur.

Il n'en reste pas moins vrai que, même dans ces cas, le traitement mixte bleu-chaulmoogra donne des résultats plus rapides que le chaulmoogra employé seul.

LEPRE TUBERCULOIDE

Cette forme, fréquente surtout chez les sujets jeunes et récemment atteints, a été décrite pour la première fois par JADASSON.

Les travaux récents de M. DARIER, H.-W. WADE, KERANGAL, Des ESSARTS et LEFROU, ont fait de la forme tuberculoïde de la maladie de Hansen une question à l'ordre du jour.

Le plus souvent, la lèpre tuberculoïde se présente sous l'aspect de la lèpre minimale à localisation unique.

Dans certains cas exceptionnels, on peut même voir cette forme guérir spontanément. L'évolution de la maladie est toujours lente et ne s'accompagne pas de phénomènes généraux, ni d'accès fébriles.

Il arrive cependant que la lèpre tuberculoïde subisse, sous une influence quelconque (maladie intercurrente, chute de résistance) une poussée aiguë et se transforme en lèpre cutanée tubéreuse.

Contenant peu ou pas de bacilles, les lésions tuberculoïdes, ne prennent pas le bleu.

L'aspect clinique le plus habituel de la lèpre tuberculoïde est constitué par des léprides marginées à extension centrifuge.

On en distingue plusieurs variétés qui diffèrent par la forme de la bordure, la coloration, le degré d'infiltration, etc.

LEPRIDES MARGINEES A EXTENSION CENTRIFUGE

La partie centrale, plane, non infiltrée des léprides marginées ne contenant pas de bacilles et ne prenant pas le bleu, ne s'améliore guère sous l'influence du traitement.

Seule la bordure périphérique infiltrée fixe quelquefois le colorant mais peu intensément et d'une façon transitoire.

Le plus souvent, la chromothérapie des léprides marginées à extension centrifuge ne donne pas de résultats bien rapides.

Cependant, dans la plupart des cas¹ on obtient par le traitement mixte bleu-chaulmoogra l'arrêt de l'extension centrifuge et l'affaissement des bordures infiltrées.

LEPRIDES CENTRIFUGES A BORDURE CONSTITUEE PAR DES PAPULES DISSEMINEEES, LEPRIDES A BORDURE TRES INFILTREE

Dans les cas de léprides à bordure serpigineuse, constituée par des papules disséminées, légèrement infiltrées, érythémateuses, cuivrées, on constate que la chromothérapie amène l'affaissement et la desquamation intense des papules.

Dans les léprides centrifuges à bordure tuberculoïde très infiltrée, érythémateuse et surplombant largement la peau saine, le processus d'amélioration par le traitement au bleu est nettement atrophique. Les lésions de bordure, qui étaient en remblai par rapport à la peau s'affaissent, se désinfilrent, pâlisent et font place à une bordure achromique en déblai par rapport à la peau saine. La peau de la lépride se relie à la peau saine par une pente insensiblement ascendante de l'intérieur à l'extérieur.

(1) M. L. R. MONTEL, LE-VAN-PHUNG, NGUYEN-VAN-KHAI, TRAN-VAN-NANH, DO-VAN-HANH, TRUONG-VAN-QUE et NGUYEN-NGOC-NHUAN : Observations résumées de vingt cas de lèpre chez les jeunes. Traitement par le bleu de méthylène, seul, ou associé au chaulmoogra. Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, n° 4, Mai 1935. Voir les observations III, IV, V, VII, XI, XII, XIV, XVIII, XX.

ACTION DU BLEU DE METHYLENE

SUR LES LESIONS

ET LES TROUBLES NERVEUX

L'atteinte des nerfs par le bacille de Hansen peut se manifester de plusieurs façons différentes.

On constate notamment chez les lépreux :

Algies.

Augmentation de volume des nerfs et modifications de leur consistance.

Troubles de la sensibilité.

Atrophies et rétractions musculaires.

Troubles neuro-trophiques : ulcères, maux perforants, etc...

Abcès des nerfs.

Le bleu de méthylène agit efficacement contre toutes ces manifestations de la lèpre, mais la durée et les résultats du traitement varient avec le mal.

LES ALGIES

On sait la violence des algies des lépreux exacerbées durant la nuit, elles empêchent le sommeil et aggravent ainsi l'état général des malades.

Le bleu de méthylène exerce sur ces douleurs une action très favorable. Quelques injections du colorant suffisent généralement pour que les malades, ayant souffert atrocement pendant des mois, constatent la disparition complète ou une atténuation notable de leurs douleurs. Cette action antinévralgique du bleu est admise par tous les auteurs. Elle ne peut plus être contestée.

L'observation de Ho-VAN-SU, que nous trouverons plus loin, est très démonstrative à cet égard.

Ce malade, porteur d'ailleurs de lésions généralisées, est entré à l'Hôpital Municipal de Saïgon pour des douleurs vio-

lentes rhumatoïdes et fulgurantes des membres et des régions abdominales et génitales empêchant tout sommeil.

Le scrotum du malade est extrêmement hypéresthésique. Sa palpation provoque un réflexe de retrait. Même le toucher des poils scrotaux occasionne une douleur violente.

Le 21 juin 1934 on commence un traitement par le bleu de méthylène.

Au bout d'une semaine, le malade ayant reçu sa deuxième injection, on constate déjà une diminution des algies. L'hypéresthésie scrotale se maintient pourtant. Le 11 juillet, c'est-à-dire trois semaines après le début du traitement, les algies ont complètement disparu.

Le scrotum reste à peine hyperesthésique. On peut palper librement les testicules et pincer la peau scrotale ce qui était auparavant impossible en raison de la douleur vive ainsi provoquée.

L'insomnie a cessé, l'appétit est revenu, l'état général se rétablit. Toutes les lésions cutanées se sont très améliorées.

Il ne faudrait pas pourtant penser que le malade fut définitivement débarrassé de ses algies.

En effet, après la première série de bleu, en période de repos, il se produisit une rechute :

Réapparition des lésions cutanées, des douleurs fulgurantes, de l'hypéresthésie scrotale. On sait que des rechutes semblables, sans être fréquentes, ne sont pas exceptionnelles au cours des périodes de repos, on les observe même, parfois, en plein traitement.

Nous reviendrons encore sur ce point, disons seulement que ces récurrences n'indiquent point une résistance particulière au colorant; il suffit en effet de poursuivre le traitement pour voir la poussée jugulée par 2 ou 3 nouvelles piqûres. C'est ce qui se produisit dans le cas de Ho-Van-Su. En effet, grâce à la reprise de la chromothérapie (rouge neutre de toluène) on a obtenu, en 11 jours, l'arrêt complet de la poussée et la disparition des algies et de l'hypéresthésie scrotale.

ACTION DU BLEU SUR LES HYPERTROPHIES NERVEUSES.

Si la disparition des algies est le résultat le plus apprécié par le malade, la diminution de volume des nerfs est un critère de plus haute valeur pour le médecin traitant.

Pour préciser les modifications des nerfs, nous nous servirons ici, ainsi que dans nos observations, de la nomenclature préconisée par M. L. R. MONTEL.

Nerf normal, palpable, augmenté de volume, plume de poulet, plume d'oie, petit crayon, gros crayon, petit doigt, doigt.

Cette nomenclature s'avère être très commode dans la pratique, elle permet la mise à jour facile des observations, on peut suivre ainsi régulièrement les modifications des troncs nerveux.

Le bleu de méthylène a une action très nette sur les nerfs.

Il les fait diminuer de volume, leur rend la forme et la consistance normale.

L'effet du bleu sur le volume des nerfs se manifeste dans la moitié des cas dès la fin de la première série.

Dans l'autre moitié des cas le résultat ne se montre nettement qu'après la 2^e ou 3^e série.

Nous profitons donc de l'occasion pour insister encore une fois sur la nécessité de faire des traitements suivis, consistant en plusieurs séries et non en quelques injections du colorant, qui ne peuvent dans certains cas que réactiver les lésions han-siennées.

MM. DOROLLE, NGO-QUANG-LY, HUYNH-VAN-HUY, et TRAN-VAN-TAM, qui se sont beaucoup occupé de la chromothérapie de la lèpre, ont obtenu des résultats souvent très intéressants à ce point de vue, nous nous permettons d'en extraire les quelques observations suivantes, concernant les formes nerveuses et, tout particulièrement, l'hyperthrophie des nerfs ¹.

OBSERVATION XVII

Huu, femme chinoise, 27 ans.

Lèpre mixte ancienne.

Syndrome polynévritique à marche aigüe atteignant les quatre membres et frappant les nerfs craniens. (III^e paire).

Malade cachectique, aphone, état général très précaire.

Masque léonin accusé.

Ulcérations multiples, mutilations des mains, pouce droit en voie d'amputation spontanée.

Maux perforants plantaires bilatéraux.

Hypertrophie considérable des nerfs

Traitement : 1,630 cm³ de bleu de méthylène en 11 mois.

Action très rapide du traitement institué sans espoir, disparition des paralysies oculaires à la seconde injection. A la sixième piqûre les membres malades se soulèvent du plan du lit. La malade marche à la seizième. Le faciès est beaucoup moins léonin. Les larges ulcérations du début sont complètement cicatrisées; il en est de même pour les maux

(1) Voir P. DOROLLE, NGO-QUANG-LY, HUYNH-VAN-HUY et TRAN-VAN-TAM : Bleu de méthylène et bleu de méthylène-éosine dans le traitement de la lèpre. Etude de la toxicité expérimentale et résultats cliniques obtenus. Bulletin de la Société Pathologique Exotique. Année 1935, N° 9.

perforants plantaires. L'amputation du pouce droit s'est arrêtée net, dès la 16^e injection. Diminution considérable des nerfs :

Cubital droit avant le traitement	plume d'oie
actuellement	palpable
Cubital gauche avant le traitement	petit crayon
actuellement	plume de poulet
Poplités externes droit et gauche avant le trait	gros crayon
actuellement	petit crayon

Etat général : Transformation complète.

La malade entrée en état cachectique est passée de 30 à 49 kgs (1).

OBSERVATION XVIII

Thao, annamite, 24 ans.

Lèpre mixte remontant au moins à 2 ans.

Lépromes en nappe de la face.

Ulcérations multiples, mal perforant.

Rhinite, hypertrophie des nerfs.

Algies

Traitement : 1 litre 630 cm³ de bleu de méthylène.

Résultats du traitement : Fonte des lépromes de la face, cicatrisation complète des ulcérations et du mal perforant plantaire (dès la 13^e injection).

La rhinite est tarie.

Diminution considérable du volume des nerfs :

Cubital droit, avant le traitement	crayon
actuellement	plume d'oie
Cubital gauche, avant le traitement	petit doigt
actuellement	plume d'oie
Sciatique poplitée externe droit, avant le traitement .	gros crayon
actuellement	plume d'oie
Sciatique poplitée externe gauche, avant le traitement .	petit doigt
actuellement	plume d'oie

Très beaux résultats sur les ulcérations, les lépromes, les lésions nerveuses, réduction considérable du volume des nerfs, disparition des algies.

On peut déduire de ces observations que le bleu de méthylène améliore considérablement l'hypertrophie des nerfs.

Aucun agent anti-lépreux, y compris le chaulmoogra ne donne d'aussi beaux résultats et surtout aussi rapides.

TROUBLES DE LA SENSIBILITE THERMIQUE ET DOULOUREUSE

Etant donné le caractère essentiellement subjectif du symptôme, il est assez difficile d'apprécier l'action du médi-

(1) P. DOROLLE et NGO-QUANG-LY : Lèpre mixte et polynévrite à marche aiguë. Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, Janvier 1935.

cement. Il semble pourtant que la chromothérapie ne donne pas d'améliorations bien nettes : le retour de la sensibilité ne se produit souvent que très lentement à mesure que les lésions s'améliorent.

La sensibilité à la douleur réapparaît généralement avant la thermo-sensibilité.

AMYOTROPHIES, RETRACTIONS MUSCULAIRES ET TENDINEUSES, GRIFFES

Les lésions anciennes fibreuses rétractées, avec des fibres musculaires dégénérées, ne sont guère améliorées par le bleu de méthylène. Les vieilles rétractions tendineuses des doigts, par atrophie des extenseurs, restent stationnaires.

Par contre, les lésions récentes, en voie d'évolution, sont susceptibles de guérir, parfois même, totalement.

M. L. R. MONTEL en cite de beaux exemples : ¹ chez deux de ses malades la force et le relief musculaires se sont reconstitués complètement; chez un autre lépreux, atteint de griffe cubitale, la force musculaire est revenue progressivement. Ce malade, qui ne pouvait plus tenir de baguettes pour manger son riz, se sert actuellement de sa main presque normalement. Ce résultat a été atteint au deuxième mois du traitement.

La guérison clinique et la reprise de l'activité musculaire sont particulièrement nettes pour les muscles de la face. Ainsi deux paralysies faciales ont regressé sous l'influence du traitement. La guérison fut complète pour le facial inférieur, incomplète pour le facial supérieur (occlusion des paupières améliorée).

Les myoclonies des petits muscles de la face (Risorius de Santorini, muscles de la mimique, orbiculaire des paupières) que l'on observe fréquemment chez les malades atteints de léprides érythémateuses marginées à extension centrifuge, cèdent très rapidement aux injections du bleu.

TROUBLES NEURO-TROPHIQUES — MAUX PERFORANTS ULCERATIONS D'ORIGINE NERVEUSE, ETC...

La cause de ces syndromes réside principalement dans la mauvaise nutrition des tissus, qui est consécutive aux lésions des nerfs sympathiques moteurs et sensitifs des vaisseaux nourriciers.

(1) M. L. R. MONTEL : Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène en injections intraveineuses. Trans. Ninth. Congress — For East Association — Trop. Med. Nanking, 1934.

Il est évident, qu'un nerf détruit ne peut pas être reconstitué par quelques injections d'un médicament. De même on comprend qu'un mal perforant, étant guéri, peut récidiver, les nerfs et les vaisseaux restant insuffisants pour assurer la nutrition normale des tissus. Mais, dans la majorité des cas, l'action du bleu sur les maux perforants est remarquable par son efficacité.

Sous l'influence du médicament, les lésions datant de plusieurs années, cessent d'être fétides, se dessèchent, se nettoient et des bourgeons charnus comblent les ulcérations.

D'après une statistique de MM. DOROLLE, NGO-QUANG-LY, HUYNH-VAN-HUY et TRAN-VAN-TAM, portant sur 21 cas de malades atteints de lésions avancées et d'ulcérations anciennes, le bleu de méthylène a eu une action très nette dans 13 cas et une action incomplète dans 2 cas¹.

ACTION DU BLEU DE METHYLENE SUR UN ABCES LEPREUX

On sait la rareté des abcès lépreux², la première description en fut faite en 1869 par SOLTSMANN.

M. ARMING et J. LOWE (Indes Anglaises) ont étudié spécialement cette manifestation hansénienne. En général, les abcès des nerfs contiennent du pus caséux blanc, constitué par les leucocytes, des cellules lépreuses et quelques bacilles, libres ou inclus dans les protoplasmas cellulaires. Tantôt les fistules procèdent manifestement d'une collection située dans le nerf, qui est alors épaissi et déformé, tantôt, et plus rarement, l'abcès paraît sans connexion avec le tronc nerveux. Le pus est ordinairement entouré d'une capsule fibreuse. Après incision de l'abcès, l'exploration au stylet permet de pénétrer, à travers la gaine du nerf, jusque dans son intérieur.

Quand un abcès se développe à l'intérieur de la gaine du nerf, celui-ci peut-être très tuméfié et très dur, les douleurs s'exacerbent, l'anesthésie s'accroît et l'attitude des doigts en griffe s'exagère.

Si l'abcès se rompt dans les tissus voisins, la tumeur s'affaisse et l'on constate une grande sédation de la souffrance ainsi qu'une notable rémission des autres symptômes causés par la compression des fibres nerveuses.

(1) MM. DOROLLE, NGO-QUANG-LY, HUYNH-VAN-HUY et TRAN-VAN-TAM : Bleu de méthylène et bleu de méthylène-éosine dans le traitement de la lèpre. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, tome XXVIII. Séance du 13 novembre 1935, n° 9.

(2) Ed. JEANSELME : La lèpre, p. 280.

Nos connaissances de l'influence du bleu de méthylène sur les abcès des nerfs se limitent à un seul cas qui est une malade de M. L. R. MONTEL.

Evidemment, cela ne suffit pas pour pouvoir parler de l'action du colorant sur ce genre de lésions lépreuses. Nous nous bornerons donc à relater l'observation de M. L. R. MONTEL, sans commentaires.

LEPRE MIXTE A PREDOMINANCE TROPHO-NEUROTIQUE ACTION DU BLEU SUR UN ABCES DU NERF CUBITAL

Les hypertrophies nerveuses, sur les algies et sur l'état général.

Tr. Thi... H., 28 ans. Annamite, vient consulter le 27 février 1935 pour les lésions cutanées de la face et algie violente du bras droit durant depuis un mois.

Observation générale et résumé.

Lésions lépreuses généralisées sur tout le tégument : lèpromes, folliculites lépreuses, léprides, taches, mutilations anciennes des doigts et des orteils. Biopsie positive. Mucus nasal positif.

Membre supérieur droit : A la partie moyenne de l'avant-bras on constate une lésion lépreuse infiltrée, érythémateuse, entourant le membre, en manchette, sur la hauteur d'une paume de main. La main est normale, l'index et l'auriculaire sont raccourcis par suite d'une résorption osseuse ancienne de la phalangette. Pas d'atrophie des éminences thénar ou hypo-thénar, des interosseux et des lombricaux.

Le bras droit est le siège de violentes douleurs névralgiques, s'irradiant de l'extrémité des doigts à l'épaule, et qui durent depuis un mois, diminuant l'appétit et empêchant le sommeil. Ces algies présentent des paroxysmes violents, en décharges électriques. Ce sont ces symptômes qui ont amené le malade à la consultation. La douleur maximum est localisée sur le trajet du nerf cubital allant de la gouttière olé-cranienne à la partie moyenne du bras. Entre ces deux points la palpation est impossible.

L'examen de cette région révèle les particularités suivantes :

A 3 cm. au-dessus de l'épitrochlée, le nerf cubital droit

présente un renflement de la grosseur d'une olive entourée d'une gangue inflammatoire, cette dernière se propageant jusqu'à la peau qui est rouge, chaude, tuméfiée et légèrement adhérente aux parties profondes sur lesquelles elle n'est plus mobilisable : abcès du nerf.

Traitement : Le 9 mars 1935 on commence le traitement au bleu de méthylène.

Le 16 mars. La tuméfaction nerveuse poursuit son évolution; elle est fluctuante, elle a la grosseur d'un œuf de pigeon. La peau de la région est rouge, tuméfiée, adhérente aux tissus sous-jacents et sur le point de s'abcéder. La douleur est intolérable. Température 36°9.

Le 19 mars, on atteint la dose de 20 cm³ de bleu de méthylène à 1 %, 8^e injection. La tuméfaction diminue de volume, elle est moins rouge, la douleur devient supportable. L'appétit et le sommeil réapparaissent.

Le 23 mars. *Plus de névralgies au bras droit. Disparition sans abcédation de la rougeur et de la tuméfaction.*

Le 13 avril, 16^e injection de bleu, 25 cm³. Etat général excellent. Poids augmenté d'un kilog. Le nerf cubital n'est douloureux, ni spontanément, ni au toucher, alors qu'avant le traitement le moindre attouchement arrachait des cris à la malade.

Le 26 avril, 18^e injection de bleu, 30 cm³. La gangue qui entourait le nerf cubital a complètement disparu. La peau est souple, mobile et de coloration normale. La palpation permet de délimiter le nerf cubital sur tout son trajet, il est gros comme un crayon flexueux, mobile et perceptible jusqu'à la partie moyenne du bras. L'abcès de forme olivaire n'a laissé aucune trace.

La guérison des lésions cutanées (lépromes et léprides) s'est déroulée parallèlement aux améliorations nerveuses. Le bleu de méthylène a fait ressortir de nombreuses infiltrations lépreuses inapparentes sur la surface des téguments.

A partir du 5 juillet 1935, la malade est mise au traitement mixte : bleu de méthylène-chaulmoogra.

Elle est régulièrement traitée jusqu'au 27 septembre, soit 7 mois. A cette date son bilan thérapeutique est le suivant :

BILAN DU TRAITEMENT ET DES OBSERVATIONS

<i>Avant traitement.</i>	<i>Après traitement.</i>
27/2/35	27/9/35
Lépromes, léprides, infiltrations diverses.	Très améliorés.
Algies intolérables du bras droit.	Disparues à la 8 ^e injection de bleu.
Abcès fluctuant du nerf cubital droit.	Disparu à la 18 ^e injection de bleu.
Nerf cubital droit : gros crayon.	Nerf cubital droit : plume d'oie.
Sciatique poplitée externe droit : plume d'oie.	Palpable.
Sciatique poplitée externe gauche : grosse plume d'oie, très douloureux.	Plume de poulet. Indolore.
Plexus cervical : palpable.	Normal.
Etat général : précaire.	Excellent.
Appétit, sommeil : nuls.	Normaux.
Poids : 40 kg. 500.	Poids : 45 kg. 900. Augmentation : 5 kg. 400 en 7 mois.

La malade a reçu en 7 mois 35 injections de bleu de méthylène à 1 % avec une dose moyenne de 25 cm³ par injection soit 875 cm³. Elle a très bien supporté des doses atteignant 30 cm³ tous les deux jours soit plus de ½ centigramme de bleu par kilogramme de poids.

Pour montrer les résultats que l'on peut obtenir parfois, grâce au bleu, dans les formes nerveuses de la lèpre, nous permettons de reproduire ici le bilan d'un malade de MM. L.-R. MONTEL et NGUYEN-NGOC-NHUAN¹. Disons tout de suite que ce cas fait partie des plus beaux succès de la chromothérapie.

A côté de cas semblables, on voit également des résultats moins brillants et même des échecs. Il n'en est pas moins vrai que le bleu est capable, dans un certain nombre de cas, de transformer profondément l'évolution et le pronostic de la maladie de Hansen; ce médicament mérite donc de prendre une place importante parmi les agents anti-lépreux.

(1) M. L. R. MONTEL et NGUYEN-NGOC-NHUAN : Un cas de lèpre trophoneurotique et maculeuse traité par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. Bilan après 8 mois de traitement. Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, n° 9, Novembre 1934.

H.-Quan-V., instituteur, 27 ans.

BILAN DU TRAITEMENT ET DES OBSERVATIONS.

Lèpre trophoneurotique et masculine remontant à 8 années.

Avant le traitement

Nerfs.

Cubital droit : gros comme un crayon, moniliforme, dur, tendu insensible à la pression.

Cubital gauche : gros comme un petit crayon, moniliforme, dur, tendu, peu mobile, insensible à la pression.

Plexus cervical droit : gros comme une plume d'oiseau.

Sciatiques poplités externes : gros comme un crayon, durs, tendus, moniliformes, insensibles à la pression.

Troubles des réflexes.

R. rotuliens, droit : exagéré; gauche : exagéré.

R. achilléens, droit : normal.

R. radiaux et cubitaux : droit : exagérés; gauche : exagérés.

R. crémastériens et abdominaux : normaux.

Babinski : normal.

Troubles de la sensibilité.

Tactile, à la pression : abolie à partir du 1/3 supérieur des cuisses jusqu'aux orteils, diminuée partout ailleurs.

Après le traitement (259 jours).

Nerfs.

Cubital droit : gros comme une plume d'oie, non moniliforme, moins dur, moins tendu, sensible à la pression.

Cubital gauche : gros comme une plume d'oie, non moniliforme, moins dur, moins tendu, mobile, sensible à la pression.

Plexus cervical droit : difficilement palpable.

Sciatiques poplités externes : gros comme un petit crayon, moins durs, moins tendus, moins moniliformes, sensibles à la pression.

Troubles des réflexes

R. rotuliens, droit : normal; gauche : normal.

R. achilléens, droit : normal; gauche : normal.

R. radiaux et cubitaux : droit : normaux; gauche : normaux.

R. crémastériens et abdominaux : normaux.

Babinski : normal.

Troubles de la sensibilité.

Tactile, à la pression : revenue partout.

Thermique, douloureuse : diminuée sur les taches achromiques; abolie sur les placards érythémateux.

Mal perforant plantaire gauche, dimension : 1 pièce de 20 cents, profondeur : 1 cm., fond atone laisse suinter une sérosité fétide.

Placards infiltrés : 1° érythémateux; 2° pigmentaires; 3° achromiques.

Taches achromiques.

Algies diverses : très intenses.

Insomnie, anorexie.

Plaies infectées.

Force musculaire très faible, marche en trainant la pointe du pied gauche (steppage). Ne peut pas faire 1 km. de marche.

Poids : 45 kgs 700.

Examen du mucus nasal : négatif.

Biopsie : R. positif.

Dosage : urée 0 gr. 20; cholestérine : 1 gr.

Thermique, douloureuse : retour sur les taches achromiques; diminuée ou encore abolie sur les placards achromiques remplaçant les placards érythémateux.

Mal perforant plantaire gauche : cicatrisé.

Placards complètement désinfiltrés : 1° achromiques; 2° achromiques; 3° achromiques ou disparus.

Taches achromiques ou disparues.

Algies : disparues.

Sommeil et appétit : meilleurs.

Plaies cicatrisées.

Force musculaire : revenue; il steppe moins. Peut faire maintenant 10 kilomètres de marche sans se fatiguer.

Poids : 46 kgs 900.

Examen du mucus nasal : négatif.

Biopsie : R. positif.

Dosage : urée : 0 gr. 18; cholestérine : 1 gr 35.

GANGLIONS ADENITES.

Les adénites aiguës fondent rapidement par l'action du bleu. M. L.-R. MONTEL a vu chez un malade éléphantiasique qui présentait une énorme adénite crurale [en voie de suppuration] de la grosseur d'une mandarine, cette lésion regresser rapidement et disparaître sans suppurer et sans laisser de trace.

Les adénopathies chroniques, si fréquentes chez les lépreux régressent nettement sous l'influence du traitement par

le bleu. Dans les cas heureux, cette régression peut aller jusqu'à la disparition complète.

LESIONS NASALES.

Chez les lépreux les lésions nasales sont fréquentes et graves; elles aboutissent souvent à des mutilations faciales considérables.

En outre, les sécrétions nasales sont riches en bacilles d'Hansen et présentent, par conséquent, un danger pour l'entourage du malade.

Le bleu de méthylène exerce simultanément une action curative et une action prophylactique il guérit les rhinites et supprime l'émission et la dissémination des bacilles.

Sous l'influence du traitement, les hémorragies s'arrêtent, les ulcérations se ferment, les granulations disparaissent, la muqueuse nasale reprend son aspect normal.

En même temps, la rhinorrhée diminue et s'appauvrit en bacilles d'Hansen et en globies. Souvent, on constate une disparition complète des bacilles.

Grâce à l'action du bleu et à la suppression de la rhinorrhée, les ulcérations et les fissures des narines et de la lèvre supérieure guérissent rapidement.

LES LESIONS EPIDIDIMO-TESTICULAIRES.

Ces lésions sont nettement améliorées par le bleu de méthylène.

Des douleurs telles que les hypéresthésies scrotales et les algies testiculaires, souvent très pénibles chez les lépreux, disparaissent dès le début du traitement.

Les noyaux épидидимо-testiculaires récents fondent dès les premières injections du colorant, le processus atrophique de la glande s'arrête, les bourses reprennent leur tonicité et élasticité normales.

En même temps le malade perd l'aspect vieillot, sent augmenter ses forces, retrouve l'appétit génésique, etc...

La guérison des lésions des organes génitaux coïncide ainsi avec la renaissance hormonale se manifestant sur tout l'organisme du lépreux.

Les lésions anciennes, fibromateuses, indurées avec déformations testiculaires et épидидимaires considérables s'améliorent beaucoup plus lentement ou restent stationnaires. On a, par conséquent, tout intérêt à traiter le malade le plus précocement possible.

Chez la femme, l'influence du bleu de méthylène sur l'appareil et l'activité génitales est encore plus accentuée que chez l'homme.

De nombreuses hanséniennes, aménorrhéiques depuis des mois, et même des années, ont repris, grâce au bleu, leurs cycles menstruels.

Chez des malades à l'âge de la puberté, on constate l'accentuation des caractères sexuels secondaires : augmentation des seins, développement des fesses, apparition des poils au niveau du pubis, etc...

CHOLESTERINEMIE

On connaît la fréquence de l'hypocholestérinémie chez les lépreux. Ce phénomène s'observe surtout chez les malades atteints de la lèpre tuberculeuse à lépromes infiltrés.

Il semble que le traitement par le bleu de méthylène relève le taux de cholestérine dans le sang et rétablisse ainsi la formule sérologique normale.

Après avoir fait des dosages systématiques avant et après le traitement chez 110 malades, M. L. R. MONTEL conclut dans le même sens sans vouloir se prononcer d'une façon définitive.

Si, dans quelques cas, le bleu fait baisser le taux de cholestérine, il arrive plus fréquemment qu'il le fasse monter.

LE POIDS.

Les modifications du poids des malades traités par le bleu de méthylène passent par deux phases.

Dès les premières semaines du traitement, il s'établit une diurèse abondante qui amène la fonte des œdèmes.

Les lépreux atteints des lésions éléphantiasiques voient leurs membres malades reprendre l'aspect normal.

La désinfiltration s'accompagne d'une baisse de poids, baisse d'autant plus accentuée que les lésions étaient plus infiltrées et contenaient plus de sérosités aqueuses.

La phase de diminution pondérale par désinfiltration ne dure que de 3 à 5 semaines. Débarrassé de ses œdèmes, le malade reprend des forces, s'alimente mieux et bientôt l'amélioration de l'état général amène une augmentation de poids pouvant atteindre quelques kilogrammes.

M. L.-R. MONTEL, ayant systématiquement fait peser tous ses malades avant, au cours, et après le traitement, par le bleu

de méthylène, résume ses observations dans un tableau portant sur plus de 100 cas ¹.

Ce tableau montre clairement les deux stades observés dans les variations de poids :

1° Dans les premiers jours ou dans le premier mois du traitement, diminution due à la fonte des infiltrations.

2° Par la suite, augmentation progressive du poids sous l'influence de la continuité du traitement et de l'amélioration générale qu'il produit.

L'ACTION DU BLEU DE METHYLENE CHEZ LES JEUNES

Les travaux des auteurs indochinois ont mis en évidence l'efficacité toute particulière du bleu de méthylène chez les enfants lépreux.

L'action favorable chez les jeunes s'explique probablement par le fait qu'à cet âge les lésions hanséniennes sont relativement récentes. Or, on sait que les résultats de la chromothérapie sont en proportion inverse de l'ancienneté des lésions.

Tandis que les lésions anciennes, fibreuses, nodulaires, ne cèdent que lentement au bleu, les cas récents sont améliorés dès les premières injections.

MM. L.-R. MONTEL, LE-VAN-PHUNG, NGUYEN-VAN-KHAI, TRAN-VAN-HAUH, DO-VAN-HOANH, TRUONG-VAN-QUÉ et NGUYEN-NGOC-NHUAN ² ont présenté à la Sté Médico-Chirurgicale de l'Indochine, vingt lépreux dont l'âge variait entre 7 et 26 ans.

La plupart de ces malades ont reçu le traitement mixte : bleu de méthylène, chaulmoogra suivant la méthode préconisée par M. L.-R. MONTEL. Ce traitement combiné présente le double avantage d'exercer l'action rapide et intense du bleu et l'action durable du chaulmoogra...

Le traitement mixte n'a été institué qu'après constatation d'une amélioration nette par le bleu seul.

D'ailleurs on ne constate qu'exceptionnellement, avec le

(1) M. L. R. MONTEL : Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène en injections intraveineuses. Bulletin de la Société Médico-chirurgicale de l'Indochine, n° 7, 8/9/34.

(2) MM. L. R. MONTEL, LE-VAN-PHUNG, NGUYEN-VAN-KHAI, TRAN-VAN-HAUH, DO-VAN-HOANH, TRUONG-VAN-QUÉ et NGUYEN-NGOC-NHUAN : Observations résumées de 20 cas de lèpre chez les jeunes. Traitement par le bleu de méthylène seul ou associé au Chaulmoogra. (Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, n° 4, Mai 1935).

chaulmoogra seul, des blanchiments aussi complets que ceux qui ont été obtenus par les auteurs indochinois.

Le premier malade présenté par M. L.-R. MONTEL et ses collaborateurs était un garçon de 14 ans atteint d'une lèpre tuberculeuse datant de 2 ans. Le malade a reçu une série de dix-huit injections de bleu de méthylène (290 cm³) puis une série de collobiase de chaulmoogra.

Ce traitement a donné des résultats remarquables : désinfiltration, assouplissement, affaissement des lésions, diminution des troubles de la sensibilité et amélioration de l'état général.

Le 2^e malade, Nguyen-Thi-Cunj, âgé de 13 ans, porteur de lépromes infiltrés et succulents, fait sous, l'influence du traitement, une poussée furonculoïde. Cette réaction a pour conséquence le blanchiment des lésions. Les biopsies et les analyses du mucus nasal pratiquées en séries ont montré, d'abord la raréfaction des bacilles de Hansen et, ensuite, leur disparition totale.

Nous regrettons de ne pouvoir faute de place résumer même brièvement tous les résultats obtenus chez leurs malades par MM. L.-R. MONTEL, LE-VAN-PHUNG, NGUYEN-VAN-KHAI, TRAN-VAN-HAUI, DO-VAN-HOANH, TRUONG-VAN-QUÉ et NGUYEN-NGOC-NHUAN. Les auteurs concluent :

1° le traitement par les injections intraveineuses de bleu de méthylène, seul, ou conjugué avec le traitement chaulmoogrique, amène chez les enfants et dans les lèpres jeunes des améliorations plus rapides (durée des traitements d'un an à quelques semaines) et plus nettes que les autres traitements.

2° 100 pour 100 des cas ont été améliorés.

3° 50 pour 100 des cas ont été cliniquement blanchis.

4° Dans 3 cas sur 4 (75 pour 100) l'émission bacillaire nasale a été supprimée par guérison des rhinites.

5° Dans 2 cas sur 4, le bacille n'a pu être retrouvé dans la biopsie (50 pour 100).

6° Trois cas ont récidivé in situ après des blanchiments de six mois, de deux mois et d'un mois. La reprise du traitement a amené dans deux cas le blanchiment de la récidive, dans un cas son arrêt. Proportion des récidives 15 pour 100.

7° Trois cas de poussées furonculoïdes se sont produits au cours du traitement. Après guérison de la poussée, une amélioration nette des lésions antérieures a été constatée dans les trois cas (élimination bacillaire ?) Proportion des poussées : 15 pour 100.

8° Dans tous les cas une diminution des nerfs a été constatée.

L'action du bleu de méthylène ne se limite pas à l'amélioration des lésions cutanées ou nerveuses. Le colorant agit également contre les troubles organiques graves tels que l'infantilisme et l'arrêt de la croissance. En effet, employé dès le début de la maladie, le bleu est susceptible de provoquer la reprise du développement statural, pondéral et intellectuel.

L'observation d'un malade de TRUONG-VAN-QUE est très instructive à cet égard¹.

Il s'agit d'une jeune fille de 20 ans dont les premières manifestations hanséniennes avaient apparu dès l'âge de 10 ans. A son entrée à l'hôpital la malade impressionnait par sa petite taille qui était celle d'une fillette. Le visage vieillot, arrondi, inerte frappait péniblement l'observateur ainsi que l'aspect des membres grêles dépourvus de tout relief musculaire. Les caractères sexuels secondaires, les seins, en particulier, étaient très peu développés. Au point de vue intellectuel, la malade semblait également très arriérée. Les léprides et les lépromes infiltrés, remontant à plus de 10 ans, c'est-à-dire à la période prépubère, étaient disséminés sur tout le corps, la face et les membres.

La malade a été traitée pendant 5 mois par le bleu de méthylène.

La troisième injection du colorant a provoqué une poussée furonculoïde.

La conséquence de cette poussée a été remarquablement heureuse :

Assouplissement, désinfiltration, décoloration des lépromes.

Amélioration notable de l'état général.

Augmentation du poids et de la taille.

Poids d'entrée	22 kg. 800
Après la guérison de la poussée furonculoïde	25 kg. 200
Différence en plus	2 kg. 400
Taille d'entrée	132 cm.
Après 3 mois de traitement	137 —
Différence en plus	5 —

Le corps de la malade est devenu plus féminin, les seins plus développés, l'aspect de la figure et surtout les yeux montrent un éveil de l'intelligence.

La comparaison des photographies prises, avant et après

(1) TRUONG-VAN-QUE : Un cas d'infantilisme lépreux traité par la méthode de M. L. R. MONTEL (bleu de méthylène intraveineux). Observation et bilan après 5 mois et 11 jours de traitement. (Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, n° 3, Avril 1935.

le traitement, permet de se rendre parfaitement compte du progrès de l'état de la malade.

Le Docteur TRUONG-VAN-QUE conclut :

1° Dans un cas d'infantilisme d'origine lèpreuse, le traitement par le bleu de méthylène a amené une amélioration pondérale et staturale.

2° Les poussées furonculoïdes provoquées par le bleu de méthylène paraissent être des réactions favorables et constituer un mode d'élimination bacillaire. Ce qui confirmerait cette constatation, c'est qu'après la regression complète de la poussée, les lésions antérieures, sur lesquelles les éléments furonculoïdes se localisaient, se trouvent améliorées et se colorent de moins en moins en bleu.

Faisons remarquer que le Docteur TRUONG-VAN-QUE partage ainsi la conception, émise pour la première fois par M. L.-R. MONTEL, et admise depuis par de nombreux auteurs, que les poussées furonculoïdes ne sont pas des aggravations dues au traitement par le bleu de méthylène, mais un de ses modes d'action le plus efficace.

3° Dans le cas en question, le traitement par le bleu a produit une amélioration locale et générale très importante dans un laps de temps assez court : 5 mois 11 jours.

CONCLUSION :

Comme tous les autres traitements de la lèpre, le bleu de méthylène ne la guérit pas complètement. Pourtant la plupart des manifestations hanséniennes sont nettement et rapidement améliorées par le colorant.

Comme l'indique la Circulaire officielle du Ministère des Colonies¹, et comme il ressort de ce chapitre, le bleu de méthylène a une action particulièrement efficace contre les algies, les lésions infiltrées, les tubercules, les ulcères.

En effet, le traitement par le bleu amène :

La disparition des douleurs et des algies diverses dès les premières injections.

L'arrêt presque instantané (avec chute de la température), dans la majorité des cas, des poussées fébriles aiguës.

L'affaïssement et l'assouplissement des infiltrations lèpreuses, cutanées, généralisées.

(1) Circulaire N° 4 4/S : Ministère des Colonies. Inspection générale du service de santé des colonies. Commission consultative de la lèpre à MM. les Gouverneurs Généraux, Gouverneurs des Colonies, Commissaires de la République dans les territoires sous mandat.

L'affaissement des lépromes en nappes, leur assouplissement, leur desquamation rapide et intense pendant que l'érythème et la pigmentation s'atténue.

La disparition progressive de l'érythème dans les léprides érythémateuses et l'affaissement de leur bordure.

L'assouplissement et la diminution de volume de nodules hanséniens indurés et très anciens.

La cicatrisation rapide des ulcères lépreux et des maux perforants.

La diminution du volume des ganglions.

La diminution marquée du volume des nerfs.

Le retour du sommeil et de l'appétit, produisant une amélioration de l'état général, qui se traduit par une augmentation de poids.

La transformation possible dans les cas favorables, de la lèpre ouverte contagieuse, avec émission bacillaire, en lèpre fermée, non contagieuse, sans émission bacillaire.

ACTION DU BLEU DE METHYLENE

SUR

L'ASPECT ANATOMO-PATHOLOGIQUE

DES REGIONS LEPREUSES

Au point de vue histologique, il faut distinguer deux variétés de lésions lépreuses : les tuberculoïdes et les lépromes.

LEPRE TUBERCULOIDE.

Individualisée par JADASSOHN, elle fut étudiée et précisée par DARIER. Les travaux récents de TISSEUIL, H.-W. WADE en ont fait un sujet d'actualité.

L'expression clinique de la lèpre tuberculoïde est, dans la majorité des cas, une lépride marginée, à extension centrifuge.

La lèpre tuberculoïde est considérée actuellement comme un des modes de début de la maladie de Hansen.

L'élément histologique caractéristique de la lésion est constitué par un follicule, ressemblant au follicule tuberculeux et constitué de cellules géantes (de type plasmode), entourées de cellules hystocytaires.

Les cellules plasmodiales sont généralement disséminées, leur taille est variable, leur contour irrégulier, tantôt arrondi, tantôt angulaire.

Dans quelques cas, il est manifeste que les cellules géantes ont pris naissance dans un vaisseau par prolifération endothéliale.

Mais la plupart des plasmodes sont d'origine hystocytaire comme l'indique toute une gamme de formes de transition.

Les cellules hystocytaires à noyaux clairs, provenant du système réticulo-endothélial, se groupent autour du plasmode et forment des granulomes analogues à ce que l'on peut voir

dans le follicule tuberculeux, dans les sarcoïdes, dans les vasinomes paraffinomes et autour de certains corps étrangers. Ce qui distingue ces granulomes lépreux, c'est leur limitation nette et l'absence d'une couronne diffuse de leucocytes qui est de règle dans la tuberculose (lupus).

Quant au stroma qui sépare les nodules réactionnels entre eux riche en collagène, pauvre en cellules, il ne participe pas à la réaction antilépreuse.

Les bacilles de Hansen ne se rencontrent qu'exceptionnellement dans les lésions tuberculoïdes.

Or, on sait que la teinte bleue des manifestations hanséniennes, consécutives au traitement par la méthode M. L. R. MONTEL, est due à la fixation du colorant par le bacille même (MARCHOUX et CHORINE, LÉPINE et MARKIANOS, LOMBARDO, de Pise).

On comprend donc que le traitement par le bleu de méthylène n'est pas susceptible de produire de grands changements dans la structure des éléments tuberculoïdes.

Les modifications produites par la chromothérapie se bornent à l'augmentation des cellules géantes, et à la diminution du nombre de cellules hystocytaires, qui deviennent pycnotiques et à l'augmentation du collagène et des travées fibreuses de cicatrisation. On suppose que ce processus indique une augmentation de la réaction de défense de l'organisme.

LES LEPROMES¹.

À l'encontre des tuberculoïdes, les lépromes sont riches en bacilles.

Il ne faut donc pas s'étonner que le traitement par le bleu soit susceptible d'apporter des modifications importantes dans leur structure.

Ces modifications se manifestent aussi bien sur les éléments cytologique du système réticulo-endothélial que sur le mycobacterium leprae.

En ce qui concerne les tissus, le processus de guérison se traduit par la dégénérescence des hystocytes constituant le léprome (cellules de Wirchow). Les noyaux de ces cellules prennent un aspect pycnotique et se raréfient.

En même temps, il se produit une augmentation du colla-

(1) M. L. R. MONTEL, J. BABLET, NGUYEN-NGOC-NHUAN et DO-VAN-NOANH : Deux cas de lèpre traités par le bleu de méthylène seul, d'abord et par association « Bleu de Méthylène-Chaulmoogra » ensuite. Communication à la Sté de Pathologie Exotique, 13 mai 1936.

gène et des travées conjonctives indiquant une réaction cicatricielle. Dans certains cas, on constate l'apparition de cellules géantes (plasmodes) témoignant d'une ébauche de retour à la structure tuberculoïde et d'une aptitude accrue des tissus à se défendre contre l'infection.

Il faut cependant noter que les plasmodes observées dans ces cas présentent rarement les caractères typiques de cellules de Langhans. Les noyaux, disséminés un peu partout dans ces cellules, sont peu nombreux.

Quant aux bacilles, les frottis des biopsies pratiquées en séries montrent des changements encore plus profonds.

Avant le traitement, on voyait sur les coupes histologiques des bacilles nets, bien colorés, non altérés, sans espaces clairs, sans granulations et des amas de globis en buissons d'épines, en paquets de cigares. Dans ces amas divers les bacilles étaient parfaitement reconnaissables individuellement, non désintégrés, sans granulations.

Après le traitement, on note l'apparition des formes mal colorées, cyanophiles, granuleuses, désintégrées, cocciformes et en chapelet. Les globis sont modifiés, à tel point qu'on peut difficilement les reconnaître, ils offrent un aspect zoogléique avec bacilles fragmentés, granulaires, désintégrés, comme s'ils étaient lysés. On observe la disparition de l'aspect en buissons d'épines ou en paquets de cigares, avec impossibilité de distinguer la forme individuelle d'un bacille déterminé.

Il est encore prématuré de tirer une conclusion définitive de ces constatations. Nous ne savons rien, à vrai dire, de la signification biologique des termes : bacilles granuleux, bacilles désintégrés, bacilles pulviformes, etc..., ils peuvent aussi bien indiquer la mort du *mycobacterium leprae* que sa transformation sporulaire. Mais, le fait même que le bacille subit des transformations aussi importantes, témoigne d'une gêne certaine apportée dans la vitalité du germe.

D'ailleurs, à des modifications tissulaires et bactériologiques, correspond une amélioration nette des symptômes cliniques : décoloration, affaissement, assouplissement, cicatrisation des lésions lépromateuses.

LES POUSSEES FURONCULOIDES

Chez certains lépreux on observe au cours du traitement par le bleu de méthylène, des poussées furonculoïdes, analogues à la « lépra-réaction » des auteurs anglais.

Dans une communication faite à la Société Médicale de l'Indochine, M. L. R. MONTEL a exposé les caractères de cette éruption si particulière¹.

Les poussées furonculoïdes se produisent en plein traitement par le bleu. Elles sont accompagnées de fièvre, d'amaigrissement, d'anorexie, de nausées, de douleurs vives.

Ces phénomènes généraux peuvent parfois compromettre sérieusement l'état du malade. Dans la grande majorité des cas, pourtant, l'aggravation de l'état général n'est que passagère.

Les poussées furonculoïdes ne sont observées que chez des malades présentant des lésions infiltrées (surtout infiltration en nappes) riches en bacilles de Hansen et se colorant intensément en bleu.

Par contre, chez les malades dont les lésions pauvres en bacilles ne se colorent pas en bleu (taches, léprides marginées à extension centrifuge) on n'a jamais observé ces poussées furonculoïdes.

Tous les éléments furonculoïdes sont nettement localisés sur les lépromes infiltrés teints en bleu.

Ces éléments quelquefois très nombreux couvrent alors de grandes surfaces cutanées. Dans certains cas, plusieurs éléments peuvent confluer pour former de véritables abcès cutanés. Ces abcès étant évacués se ferment rapidement.

Dans d'autres cas, l'éruption se réduit à quelques éléments folliculaires, minuscules.

Le plus souvent, les poussées sont constituées par de petits éléments ayant l'aspect de furoncles présentant au centre un

(1) M. L. R. MONTEL : Poussées des lépromes furonculoïdes au cours du traitement par le bleu de méthylène (Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine), n° 1, Janvier 1935.

bourbillon jaune, ces éléments renferment une sérosité purulente, qui leur donne une consistance fluctuante.

En atteignant la maturité, les éléments furonculoïdes s'ouvrent et donnent issue à un pus constitué parfois par une véritable purée de microbes ayant subi des modifications morphologiques importantes. On constate alors que les bacilles sont devenus cyanophiles, granuleux, cocciformes. On les considère actuellement comme des formes d'involution du bacille de Hansen.

Les lépromes furonculoïdes s'étant vidés, se dessèchent bourgeonnent et s'épidermisent.

La cicatrisation est rapide et bientôt l'ulcération consécutive à la fonte de la lésion est remplacée par une cicatrice minuscule.

Les éléments furonculoïdes apparaissent par poussées, pendant que de nouveaux se forment, les anciens guérissent.

Dans certains cas, les éléments de la poussée présentent l'aspect d'acné ou de follicules miliaires. L'évolution et la signification de ces formes est la même que celle des lépromes furonculoïdes.

Les poussées furonculoïdes exercent une action très favorable sur les lésions lépreuses préexistantes. En effet, à la suite de ces poussées, les infiltrations diffuses et en nappes fondent et prennent de moins en moins le colorant.

Les biopsies pratiquées en séries montrent la raréfaction et même la disparition des bacilles de Hansen.

Tout se passe comme si, sous l'influence du bleu de méthylène, les microbes étaient devenus des corps étrangers dont l'organisme se débarrasserait par de nombreux cratères cutanés.

D'aucune façon il ne faut considérer l'apparition d'une poussée furonculoïde comme une indication d'interrompre la chromothérapie.

Il faut, au contraire, intensifier le traitement par le bleu et l'on aura alors l'agréable surprise de voir la poussée disparaître et les lésions préexistantes s'améliorer.

Pourtant, si la poussée persiste et que l'état général devient inquiétant, il est indiqué de pratiquer quelques injections intraveineuses de Nortal (Eosinate de Cesium à 6 %), de chlorure ou de gluconate de calcium. Ces produits grâce à leur action modificatrice sur l'état colloïdal du plasma sanguin, exercent une influence freinatrice sur les poussées furonculoïdes.

Au lieu de l'Eosinate de Cesium, on peut employer avec

les mêmes résultats, la solution modifiée de Lugol (Méthode Fréville).

Le carbone en injections intraveineuses (méthode de St-Jacques de Montréal) expérimenté par M. L. R. MONTEL a donné aussi de beaux succès.

Le cas du malade Ho-Van-Su peut servir d'exemple à l'action thérapeutique des poussées furonculoïdes.

Ce sujet, porteur de lésions anciennes, généralisées, infiltrées et actives, a reçu en dix-sept mois deux litres et demi de la solution de bleu de méthylène à 1 %.

Le traitement a provoqué trois poussées furonculoïdes intenses accompagnées de phénomènes généraux inquiétants, ayant nécessité une médication anti-choc et une suspension du traitement par le bleu.

Mais le résultat définitif a été très favorable : désinfiltration générale, désinfiltration affaissement, assouplissement de toutes les lésions lépromateuses, nodulaires infiltrées, disparition des algies et des hyperesthésies scrotales.

CONTRE-INDICATIONS

Comme tous les produits actifs, le bleu de méthylène a quelques contre-indications. En réalité une seule est formelle et absolue : les altérations rénales et hépatiques quelles qu'elles soient.

Les malades présentant des symptômes de néphrites (albuminurie, même à l'état de traces) ou des signes d'imperméabilité rénale ne doivent pas être traités par le bleu. Il existe une seule exception à cette règle : le bleu pourra être essayé avec prudence chez les malades qui présentent une bacillurie lépreuse permettant de présumer une atteinte spécifique de l'arbre urinaire.

La présence de l'albumine dans les urines doit inciter le médecin à arrêter immédiatement la chromothérapie. Naturellement, si l'on constate, plus tard, à plusieurs reprises la disparition de l'albuminurie, l'on peut recourir de nouveau au bleu de méthylène.

Il faut toujours faire, à chaque injection, l'examen des urines et à la moindre alarme interrompre le traitement.

Les malades atteints d'insuffisance hépatique doivent également être traités avec beaucoup de prudence.

Avant d'être soumis au traitement par le bleu, les lépreux doivent être débarrassés, dans la mesure du possible, des

maladies intercurrentes. Ces maladies, parmi lesquelles il faut citer tout particulièrement le paludisme, la syphilis, les parasitoses intestinales, exercent sur le traitement une action contrariante et aggravent la lèpre. Il convient donc d'éliminer ces maladies dès le début par un traitement approprié.

Enfin, il est très important, pour le bleu de méthylène, comme pour toutes les autres médications anti-lépreuses, de ne jamais oublier la règle générale suivante : tout médicament, altérant l'état général des malades ou contrariant la digestion doit être rejeté ou interrompu.

INCONVENIENTS

Certains auteurs, tout en admettant l'efficacité et l'innocuité du bleu de méthylène, lui reprochent de stigmatiser les malades.

Il ne faut pourtant pas exagérer cet inconvénient.

La majorité des lépreux se recrute parmi les habitants des pays chauds.

Or, les médecins coloniaux sont d'avis que l'imprégnation par le colorant ne constitue pas un obstacle sérieux pour les indigènes.

M. THIBAUT, médecin en chef de la Léproserie de Zemio (Afrique Centrale) signale que les nègres n'éprouvent aucune crainte d'être colorés en bleu, bien qu'à l'encontre de ce que l'on pourrait croire, cette coloration se détache assez nettement sur la peau noire.

M. MONTEL et ses collaborateurs, ayant soigné par le bleu de méthylène plusieurs centaines d'Indochinois, sont également surpris par l'indifférence avec laquelle ces malades portent « la signature de la lèpre ».

Quant aux lépreux de race blanche, un certain nombre d'entre eux préfèrent ne pas être soignés et garder jalousement le secret de leur terrible maladie.

Mais la grande majorité des malades se soucient fort peu de la coloration passagère en bleu des téguments et ne demandent qu'à être soignés.

Ainsi, nous avons vu nous-mêmes à l'Hôpital Saint-Louis, au pavillon de Malte, dans le service du Professeur FLANDIN, plusieurs malades réclamant le traitement appliqué à d'autres lépreux et dont ils avaient constaté le succès.

La coloration par le bleu est longue à disparaître, elle persiste pendant des mois. Dans les cas favorables et réagissant au traitement, elle s'efface avec la guérison des lésions.

Les lésions guéries ne prennent plus la couleur. Les malades ne doivent donc pas se décourager, mais au contraire, être persuadés que l'intensification du traitement est le meilleur moyen d'amener la disparition de la couleur.

AVANTAGES DU TRAITEMENT PAR LE BLEU DE METHYLENE

Le premier avantage du traitement par le bleu est son bon marché.

Ce traitement est d'exécution facile et ne nécessite aucun outillage spécial.

Il est absolument sans danger.

Il ne se décompose pas sous l'empire de la chaleur, ce qui est un avantage dans les pays chauds où à l'heure actuelle on trouve encore le plus gros pourcentage de lépreux.

Le traitement par le bleu amène une cessation rapide des symptômes objectifs (algies) et une amélioration presque immédiate de l'état général qui rend l'espoir aux malades et les incite à se traiter.

La méthode L.-R. MONTEL offre la possibilité, dans les cas favorables, de transformer la lèpre ouverte, contagieuse avec émission bacillaire en lèpre fermée, non contagieuse, sans émission bacillaire. La cicatrisation rapide des plaies et ulcères, la guérison des rhinites, la disparition et la raréfaction des bacilles de Hansen autorisent, dans ce sens, les plus grands espoirs.

Au point de vue diagnostic enfin, les injections intraveineuses de bleu de méthylène ont l'avantage incontestable de déceler les infiltrations lépreuses invisibles à l'œil nu et de mettre en évidence les localisations les plus infimes du bacille de Hansen sur les téguments.

TRAITEMENT MIXTE : CHAULMOOGRA BLEU DE METHYLENE

Il ne peut être question de considérer les injections intra-veineuses de bleu de méthylène comme le traitement unique de la lèpre. Les anciens traitements ont fait leurs preuves et ont donné dans beaucoup de cas des résultats satisfaisants. Ils doivent être conservés.

D'après la conception de M. L.-R. MONTEL ainsi que celle de MM. MARCHOUX, DOROLLE et L.-H. FRÉVILLE et autres, le bleu de méthylène et le chaulmoogra doivent être employés d'une façon conjuguée. L'auteur saïgonais met en garde contre la tendance qu'il y aurait à négliger le traitement classique pour se restreindre à la seule chromothérapie.

En effet, si dans certains cas, l'action du bleu est plus rapide et plus intense, celle du chaulmoogra est, en général, plus durable, plus constante et plus préventive.

Le traitement mixte bleu de méthylène et chaulmoogra est incontestablement plus actif que l'un ou l'autre des deux médicaments employés séparément.

M. L.-R. MONTEL insiste sur la nécessité d'attaquer le bacille de Hansen, soit simultanément, soit consécutivement, par le chaulmoogra et le bleu de méthylène.

Après avoir voulu associer dans la même solution les deux produits anti-lépreux, et les injecter par voie intraveineuse M. PEIRIER¹, dont l'autorité fait loi en la matière, écrivit ceci :

« La solution qui, pour nous, présentait le plus grand intérêt était celle de bleu de méthylène au chaulmoograte de sodium; elle est très délicate à préparer, les pH des diverses solutions doivent être rigoureusement ajustés, le mélange doit être extemporané et l'injection rapide; toutefois, une lente floculation est inévitable.

On prend :

(1) J. C. PEIRIER : Journal de Pharmacie et de Chimie, 1935, p. 402.

Solution A pH = 3,28	{	Bleu de méthylène	10 grammes.
		Soude N/10 pour PH = 5,41	10 cm ³ .
		Solution de saccharose à 94 p. mille	q. s. pour 500 cm ³ .
Solution B pH = 9,07	{	Solution N/10 de chaulmoograte	250 cm ³ .
		Solution de saccharose à 94 p. mille	q. s. pour 500 cm ³ .

Faire le mélange extemporanément, le pH est de 7,24, injecter aussi rapidement que possible.

Le chaulmoograte saturé aux 3/4 présente le phénomène de floculation.

On peut penser que le fer contenu dans le bleu est la cause de cet inconvénient, le chaulmoograte de fer étant complètement insoluble. Pour éliminer ce métal on peut, au préalable, traiter la solution de bleu par un excès d'ammoniaque, chauffer à l'ébullition, refroidir, filtrer. Evaporer à sec pour chasser l'ammoniaque et reprendre par l'eau¹. Refaire la solution d'après la technique précédente.

En fait, toutes ces précautions sont parfaitement inutiles, car le chaulmoograte de sodium précipite le bleu de méthylène comme un alcaloïde.

L'incompatibilité est donc absolue et les solutions doivent être utilisées séparément.

La question a été reprise par les Services de recherches de Rhône Poulenc, en utilisant non plus le chaulmoograte de sodium, mais le chaulmoograte de potassium. La floculation est beaucoup plus lente et une première formule a été préparée, qui ne donnait qu'une faible précipitation et qui aurait pu être utilisée après filtration; la voici :

Acide chaulmoogrique	10 gr.
Potasse normale	37 cc.
Eau q. s. p.	100 cc.
Ajouter extemporanément :	
Bleu de méthylène	1 gr.
Eau q. s. p.	20 cc.

Les chaulmoogrates de potassium et d'éthanolamine ne semblant pas présenter les mêmes inconvénients que le chaulmoograte de sodium, les quatre formules suivantes ont été étudiées :

(1) Il semble permis de se demander si ce traitement par l'ammoniaque est capable d'éliminer vraiment tout le fer.

I. — *Solution 3 - A*

Acide chaulmoogrique	0 gr. 0833
KOH	0 gr. 0163
Bleu de méthylène	0 gr. 00833
Eau q. s. p.	1 cc.

II. — *Solution 3 - B*

Acide chaulmoogrique	0 gr. 100
KOH	0 gr. 0196
Bleu de méthylène	0 gr. 010
Eau q. s. q.	1 cc.

III. — *Solution 3 - C*

Acide chaulmoogrique	0 gr. 0833
Monoéthanolamine	0 gr. 0252
Bleu de méthylène	0 gr. 00833
Eau q. s. p.	1 cc.

IV. — *Solution 3 - D*

Acide chaulmoogrique	0 gr. 100
Monoéthanolamine	0 gr. 0302
Eau q. s. p.	1 cc.

La solution 3 - D de pH 7.1 et dans laquelle les rapports entre le chaulmoogra et le bleu de méthylène sont des rapports simples, avait été retenue. Cette formule qui semble présenter des avantages sur celles qui ont été antérieurement préparées, n'empêche cependant pas à la longue la formation de petits cristaux. On pourrait évidemment filtrer les solutions, pour séparer les produits non solubles, mais on se priverait ainsi d'une quantité appréciable de corps actifs.

Donc, si l'on veut utiliser une association de bleu de méthylène et d'huile de chaulmoogra, contenant des quantités suffisantes de produits actifs, il faut recourir au mélange extemporané du contenu des deux ampoules. Mais cette précaution complique beaucoup la tâche du médecin. En outre, elle ne donne pas une garantie absolue, quant à l'inocuité de la solution.

Il semble qu'à l'heure actuelle, il est plus facile et plus inoffensif de se contenter d'injections intra-musculaires, en ce qui concerne le chaulmoogra, et de recourir à la voie intraveineuse pour le bleu de méthylène seulement.

Le chaulmoogra peut être employé, soit simultanément avec le colorant, soit entre deux séries de bleu.

Ces deux modes de traitement donnent généralement la

plus entière satisfaction, à condition d'être employés suivant la méthode Montel.

Dans une communication faite à la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine M. L.-H. FRÉVILLE¹ a relaté les résultats qui suivirent une année d'expérimentation du traitement mixte : bleu - Mercado.

Nous regrettons de ne pouvoir donner que les conclusions de l'auteur :

« La comparaison des résultats positifs avec les inconvénients est, sans aucun doute, en faveur de la méthode Montel.

Certes, on ne peut pas encore prononcer le mot de guérison, mais il est permis de compter sur la stabilisation des améliorations constatées, l'arrêt d'extension des lésions, la transformation de lèpres ouvertes en lèpres fermées peu contagieuses.

Le traitement est accepté par les malades avec une persévérance qui étonnera tous ceux qui connaissent l'inconstance habituelle des Annamites. Ce fait n'est explicable que par la sensation d'amélioration ressentie par les malades, car le traitement long et parfois douloureux n'est pas en lui-même agréable.

Enfin, avec le recul d'une année de traitement, nous avons constaté que des malades entrés dans le service impotents couverts d'ulcères, véritables déchets d'humanité, ont repris une forme humaine, ont vu leurs ulcères se cicatriser, leur adresse et leurs forces revenir. Ils sont actuellement capables de travailler et de vivre à peu près normalement. Ils exécutent couramment des travaux de jardinage et de maçonnerie qu'ils auraient été incapables d'effectuer il y a un an. Ces résultats pratiques ne sont pas négligeables, dans l'état actuel de nos connaissances thérapeutiques sur la lèpre ».

(1) L. H. FRÉVILLE : Le traitement de la lèpre par la méthode M. L. R. MONT-
TEL. Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine 1935, Juillet-
Août, D. 707.

DIVERS COLORANTS EMPLOYES POUR LE TRAITEMENT DE LA LEPRE

Au cours des recherches sur l'action anti-lépreuse de certains produits, MM. L.-R. MONTEL et DOROLLE, en Indochine, et M. Gordon RYRIE, en Malaisie, ont expérimenté plusieurs corps de la série des colorants : bleu de trypan, vert brillant, violet de gentiane, éosinate de bleu de méthylène, rouge neutre de toluène, association bleu de méthylène-éosine.

BLEU DE TRYPAN

G.-A. RYRIE a obtenu, avec ce médicament, de bons résultats dans 37 cas, en employant une solution de bleu de trypan à 4 %, les doses variant de 25 à 75 cm³.

Certains auteurs estiment que le bleu de trypan est toxique pour les reins et que, par cela même, son emploi est très limité.

VERT BRILLANT

Le vert brillant a une affinité spéciale pour les follicules pileux; chez certains malades il provoque la formation de véritables bouchons kératosiques en comédons aux orifices des follicules.

Or, l'agent de la lèpre a lui aussi un tropisme marqué pour les follicules pileux et les glandes annexes.

Cette double circonstance a engendré certaines espérances, mais les sensibilités individuelles pour le vert brillant, variant dans une marge considérable, rendent le produit très difficile à manier.

VIOLET DE GENTIANE

Le violet de gentiane a été préconisé par les Allemands pour le traitement des distomatoses, il aurait donné des résultats concluants à Java.

Ce traitement a été essayé dans les hôpitaux du Tonkin, en injections intraveineuses, dans le traitement de la douve de Chine (*Clonorchis Sinensis*) et des filarioses.

L'action du violet de gentiane sur les lésions lépreuses n'est pas très marquée.

Cependant MM. GRIMES, CLUZET et MINEC, à Madagascar ont obtenu des résultats appréciables avec ce produit¹.

EOSINATE DE BLEU

M. L.-R. MONTEL a essayé l'éosinate de bleu de méthylène R. A. L. à 1 %, les résultats ne lui ont pas semblé meilleurs que ceux obtenus par le bleu seul.

Les établissements Kuhlmann, qui fabriquent les colorants R. A. L., ont bien voulu déterminer la solubilité dans l'eau de l'éosinate de bleu de méthylène R. A. L. :

On a essayé de dissoudre à ébullition 1 gr. d'éosinate de bleu de méthylène dans 100 cc. d'eau. Le colorant dissous a été dosé par évaporation de la solution refroidie. L'insoluble a été de nouveau traité de la même façon par 100 cc. d'eau. Voici les résultats obtenus :

1° extraction = solubilité 0,24 %

2° extraction = solubilité 0,015 %.

ROUGE NEUTRE DE TOLUENE

Le Rouge neutre n'est pas toujours très bien supporté par les malades, dans certains cas, il peut produire des symptômes d'intoxication, vomissements, anorexie, fièvre, etc...

M. L.-R. MONTEL et ses collaborateurs² ayant étudié le rouge neutre, n'ont pas pu dépasser 10 à 12 cm³ en injections intraveineuses. Ces injections (R. A. L. en solution à 1 %) étaient administrées tous les deux jours, à des doses progressivement croissantes.

Il semble que le colorant rouge exerce une action élective sur les léprides marginées à extension centrifuge (lésions tuberculoïdes ?) et les rende plus sensibles à l'action ultérieure du bleu de méthylène.

(1) GRIMES, CLUZET et MINEC : Note préliminaire sur un essai de traitement de la lèpre à Madagascar par le violet de gentiane. Société de Pathologie exotique (séance du 12 juin 1935).

(2) 1°) M. L. R. MONTEL et TRUONG-VAN-QUÉ : Le rouge neutre en injections intraveineuses dans le traitement de la lèpre (Note préliminaire). Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 1934, Octobre.

2°) L. MONTEL : La chromothérapie de la lèpre. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, 1935, Juillet.

Le rouge a aussi la propriété générale de provoquer une réactivation des lésions qui deviennent plus érythémateuses et prennent tendance à passer à l'état aigu.

L'action du bleu de méthylène est plus efficace et plus rapide, après cette réactivation, que si le colorant bleu avait agi seul.

Tout se passe comme si le rouge s'était comporté comme un sensibilisateur à l'égard du bleu injecté postérieurement.

Il faut noter que les lésions colorées par le rouge neutre ne monirent pas pour le bleu l'électivité observée habituellement. Elles prennent beaucoup moins le bleu.

Le rouge neutre offre un avantage, non négligeable au point de vue des malades : la coloration qu'il donne aux lésions franche beaucoup moins sur la peau saine que celle produite par le bleu : le colorant rouge stigmatise moins les malades que le bleu.

M. L.-R. MONTEL et TRUONG-VAN-QUÉ ont relaté, à la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, les observations de deux lépreux traités uniquement par le bleu de méthylène combiné au rouge neutre¹.

Dans le premier cas, il s'agissait d'un annamite d'aspect eunuchoïde porteur de lésions généralisées du type mixte (cutané-nerveuse et tuberculo-maculeuse).

Le malade a été traité alternativement par le bleu de méthylène et le rouge neutre. Il a reçu 25 injections de bleu représentant au total 5 gr. 55 de colorant et 8 injections de rouge neutre représentant 0 gr. 58 de colorant.

Il n'a jamais reçu de chaulmoogra.

Deux poussées furonculoïdes se sont produites au cours du traitement : la première paraissait provoquée par le bleu de méthylène ; elle a cédé à la suite de l'intensification du traitement par ce médicament. La deuxième a coïncidé avec une série de rouge neutre ; elle a été nettement arrêtée par la reprise du traitement par le bleu.

Les résultats de ce traitement sont :

Etat général excellent, gain de 3 kilogrammes, disparition des signes de vieillissement précoce.

(1) M. L. R. MONTEL et TRUONG-VAN-QUÉ : Un cas de lèpre généralisée (Forme mixte), associée au paludisme, et traité uniquement par le bleu de méthylène combiné au rouge neutre de toluène en solution à 1/100. Observation et bilan après 7 mois de traitement.

Un cas de lèpre généralisée (forme mixte cutané-nerveuse et tuberculo-maculeuse), traité par le rouge neutre associé au bleu de méthylène. Observation et bilan après 5 mois de traitement. Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine, n° 2, Février-Mars 1935.

Guérison de l'orchépididymite, retour de l'appétit sexuel et de la puissance génitale.

Guérison de la rhinite : mucus nasal négatif.

Disparition des infiltrations lépreuses visibles, qui sont remplacées par des nappes décelées par le bleu, mais non infiltrées et invisibles quand le malade n'est pas coloré. A noter que, dans ces nappes, la biopsie décelé encore la présence du bacille de Hansen. Disparition des lépromes.

Retour des nerfs à l'état normal.

Guérison des amyotrophies, reconstitution des reliefs musculaires normaux, retour de la force musculaire.

Guérison rapide et complète d'une adénite crurale grosse comme une mandarine.

Sensibilité revenue partout : normale au tact, à la douleur, à la chaleur.

Le deuxième malade de MM. L.-R. MONTEL et TRUONG-VAN-QUÉ était un Chinois porteur de nombreuses lésions hanséniennes, parmi lesquelles on observait plusieurs léprides marginées à extension centrifuge.

Le malade a reçu au cours de 5 mois de traitement 124 cm³ de rouge neutre de toluène et 1.305 cm³ de bleu de méthylène.

Après ce traitement le malade peut être considéré comme blanchi :

Etat général excellent. Aucune fatigue. Augmentation de poids 1 k. 700.

Les lépromes et les léprides ont complètement disparu; il est impossible de les distinguer de la peau saine.

Sur l'ancien emplacement des léprides marginées, on perçoit difficilement à la loupe un aspect cicatriciel et atrophique de l'épiderme qui est légèrement fripé.

Au niveau des lépromes infiltrés existant antérieurement, on ne peut déceler aucune modification du tégument.

Le bacille de Hansen n'ayant jamais pu être mis en évidence dans le mucus nasal ou par biopsie, le critérium de sa disparition manque à cette observation.

Les sensibilités tactile, thermique, douloureuse sont redevenues normales partout.

La paralysie des extenseurs du pied reste inchangée; l'amyotrophie des muscles de la loge externe de la jambe est toujours complète. Les sciatiques poplités externes des deux côtés sont encore gros.

Ce malade a été soumis uniquement à la chromothérapie : bleu de méthylène et rouge neutre associés, il n'a jamais reçu de traitement chaulmoogrique.

Au cours de ce traitement, tout s'est passé comme si le rouge neutre préparait favorablement le terrain Hansénien à l'action du bleu de méthylène. Le bleu a paru, en effet, agir beaucoup plus rapidement quand le malade était préparé par quelques injections de rouge neutre.

Dans le cas présent, le rouge neutre a produit, comme dans de nombreux autres, une véritable réactivation des lésions qui réagissent par une accentuation de l'érythème. Cette réaction est complètement supprimée par le bleu, injecté immédiatement après la constatation des symptômes de réactivation.

Les deux malades sujets d'esprit juste, se sont crus guéris et ont abandonné tout traitement. Ils ont récidivé tous les deux.

Le traitement mixte bleu-chaulmoogra a amené l'arrêt des récidives.

ASSOCIATION BLEU DE METHYLENE-EOSINE

P. DOROLLE a étudié l'action expérimentale du mélange bleu de méthylène-éosine sur les lapins. Il conclut que cette association possède une toxicité inférieure à celle que laisserait prévoir la quantité de bleu contenue dans la solution. De plus, la préparation isotonisée et neutralisée (Formule de PERIER) est encore deux fois moins toxique que la solution alcaline.

En effet, pour tuer un lapin il faudrait une quantité bleu-éosine qui contiendrait 112 mmgr. 5/kg. de bleu de méthylène pour le mélange simple et 250 mmgr./kg pour le mélange PERIER, alors que la dose mortelle du bleu de méthylène injecté seul est de 60 mmgr./kg.

L'animal supporte donc, grâce à l'éosine des doses de bleu qui injectées seules, seraient près de quatre fois mortelles.

M. DOROLLE a appliqué le traitement par l'association du bleu de méthylène-éosine, à l'hôpital de Choquan (Cochinchine), où existe un centre d'essais de traitement de la lèpre par le bleu. Il a obtenu des résultats qui semblent aussi favorables que ceux du bleu de méthylène¹.

(1) P. DOROLLE et NGO-QUANG-LY : Essais d'emploi dans le traitement de la lèpre d'un composé bleu de méthylène-éosine. Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine. Janvier 1935.

P. DOROLLE et NUYNH-VAN-HUY : Toxicité expérimentale de quelques colorants injectables. Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine. Février-Mars 1935.

P. DOROLLE et NGO-QUANG-LY : Résultats obtenus après 14 mois d'expérience du traitement de la lèpre par les colorants (Bleu de Méthylène et éosine-bleu). Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine. Juillet 1935.

P. DOROLLE, NGO-QUANG-LY, HUYNH-VAN-HUY et TRAN-VAN-TAM : Bleu de

A l'appui de cette constatation, nous allons résumer brièvement un cas traité par MM. DOROLLE et NGO-QUANG-LY :

Il s'agit d'un annamite de 22 ans présentant à l'entrée à l'hôpital les symptômes suivants :

Nombreuses taches érythémateuses, anesthésiques, à contours polycycliques, à bords surélevés, à extension concentrique.

Lésions nerveuses :

Plusieurs taches anesthésiques à la piqure et à la chaleur.

Algies aux deux membres inférieurs.

Hypertrophie des nerfs.

Troubles trophiques :

Atrophie et rétraction musculaire, boudinement des orteils.

Traitement :

Dix-neuf injections éosine-bleu, dose totale 495 cm³.

Traitement parfaitement supporté.

Résultat :

Effacement complet des taches érythémateuses qui ont laissé des cicatrices pigmentées, avec retour de la sensibilité.

Disparition de la rétraction des deux derniers doigts de la main droite. Amélioration de l'amyotrophie des mains.

Retour de la sensibilité dans toutes les régions anesthésiques ou hypoesthésiques.

Disparition des algies.

Diminution du volume des nerfs.

Etat général excellent.

En résumé, amélioration considérable, allant presque à la guérison clinique, d'une forme mixte, cutanée et tropho-neurotique, traitée uniquement par le mélange bleu-éosine.

Depuis, MM. DOROLLE et ses collaborateurs ont encore publié des observations sur des cas analogues avec des résultats semblables.

Il faut noter que le mélange du Dr DOROLLE ne colore que faiblement les lésions lépreuses, ce qui n'est pas à dédaigner au point de vue social. Enfin le produit présente pour le médecin l'avantage, d'ordre pratique, de ne lui tacher que peu les mains.

Les observations que nous allons reproduire ont été puisées parmi plus de 600 cas traités depuis 1934 par le Docteur MONTEL qui a eu l'amabilité de nous communiquer ses documents personnels.

Méthylène et bleu de méthylène-éosine dans le traitement de la lèpre. Etude de la toxicité expérimentale et résultats cliniques obtenus. Bulletin de la Société de Pathologie Exotique, Novembre 1935.

OBSERVATION I

Madame Hionge : âgée de 35 ans, vient consulter le 26 novembre 1934 à la Clinique Municipale de Saigon pour une poussée aiguë de lèpromes accompagnée de fièvre et de phénomènes généraux.

Antécédents héréditaires, collatéraux et personnels : rien à signaler.
HISTOIRE DE LA MALADIE.

Début de la maladie : La maladie remonterait à 10 ans environ. La malade raconte avoir eu une plaie suppurée au premier orteil gauche qui ne fut guérie que deux ans après. Quelques mois après la formation de la plaie la malade ressentit à la jambe et au pied gauche une zone de démangeaisons et d'insensibilité. Trois ans après, la première poussée de lèpromes infiltrés apparut à la face. La malade déclare avoir de la fièvre à chaque poussée. L'apparition de lèpromes sur le corps remonterait à 7 mois environ.

Etat actuel : La malade présente sur toute la surface des téguments des lésions actives, érythémateuses, infiltrées, succulentes : lèpre en poussée.

Face.

La joue gauche ainsi que la région temporo-malaire correspondante sont occupées par un large placard lèpromateux, succulent, érythémateux, infiltré, légèrement desquamant à bordure surélevée, polycyclique, de coloration lilacée. Ce placard empiète sur les paupières supérieures et inférieures gauches et en partie sur l'arcade sourcillière du même côté.

La joue droite est également envahie par un large placard identique à celui de la joue gauche. Ce placard s'étend jusqu'aux paupières supérieures et inférieures droites et à la racine du nez.

Oreilles : Seul l'antitragus de l'oreille droite est occupé par une infiltration lèpromateuse, érythémateuse de coloration lilacée. Oreille gauche intacte.

Tronc.

Dos. — Vaste lèprome érythémateux, infiltré, desquamant de coloration lilacée. Le centre est nettement achromique et cicatriciel, la peau y est atrophiée. La bordure est surélevée, elle présente, par endroits, un aspect mamelonné dû à l'inégalité de l'infiltration. Ce vaste placard, de 25 cms de largeur sur 15 cm. de hauteur, encercle la région comprise entre la pointe de l'omoplate droite en haut, la colonne vertébrale à gauche, la crête de l'os iliaque en bas. Il envoie du flanc droit un prolongement transversal vers l'hypocondre et la région ombilicale, sur une longueur de 22 cm. Ce prolongement revêt la forme d'arc de cercle dont la largeur varie de 1 à 3 cm.

Membres supérieurs.

Membre supérieur droit. — La face postéro-externe du bras droit est occupée par un vaste placard s'étendant de l'épaule droite au coude correspondant. Ses caractères sont les mêmes que ceux du dos. Ce placard se prolonge en bas sur la face postéro-externe de l'avant bras droit par des bandelettes lèpromateuses très infiltrées, succulentes érythémateuses et desquamantes qui s'arrêtent à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur de l'avant-bras droit.

Membre supérieur gauche. — Un vaste lèprome annulaire s'étend de l'épaule au tiers inférieur de l'avant-bras.

Les 2 mains présentent sur leur face dorsale des nappes infiltrées

de coloration bronzée. Sur la face palmaire des mains : présence de quelques nappes lépromateuses. Les éminences thénar et hypothénar ne sont pas frappées d'atrophie.

Organes génitaux. — Les poils du pubis sont abondants.

Fesses. — La face interne des fesses est occupée par de vastes lépromes très infiltrés, érythémateux, succulents et desquamants qui à la hauteur de la 4^e vertèbre lombaire bifurquent pour envoyer 2 prolongements transversaux vers les épines iliaques antéro-supérieures.

Membres inférieurs. — Au placard lépromateux des fesses font suite des bandelettes qui descendent sur les cuisses et les jambes.

Les nappes lépromateuses des membres inférieurs plus colorées que celles des membres supérieurs sont identiques aux lépromes des autres parties du corps.

Tous les lépromes sont insensibles à la piqure et à la chaleur.

Etat des nerfs.

Cubital droit	grosse plume d'oie.
gauche	plume d'oie
Sciatique poplitée externe droit	crayon
gauche	plume d'oie

Examens du laboratoire.

Urines : pas d'albumine.

Sang : urée 0,20.

Cholestérine : 1,80.

Réaction de B. W. négative.

Formule leucocytaire :

Polynucléaires	67 %
Grands mononucléaires	4 %
Moyens mononucléaires	7 %
Lymphocytes	15 %
Eosinophiles	5 %
G. M. noyau encoché	2 %

La recherche de bacilles de Hansen dans le mucus nasal est négative. La biopsie, par contre, pratiquée au niveau du coude droit, est positive.

Le 30 novembre 1934, on commence la première série de bleu de méthylène.

Après la première injection, on constate déjà la coloration en bleu des lésions.

Le 13 décembre 1934, la malade est à sa 9^e injection.

Amélioration très nette.

Diminution des algies.

Desquamation abondante de tous les lépromes qui deviennent moins érythémateux et moins succulents, commencement d'affaïssement.

Comme il n'y a aucune raison de priver la malade de l'action bienfaisante du chaulmoogra, on institue une cure par Mercado tout en continuant les injections de Bleu. L'amélioration se poursuit et s'affirme sous l'action de ce traitement mixte.

Le 10 janvier 1935 : Bleu de Méthylène, 20^e inj. Mercado 11^e inj.

On note, d'une façon générale, une regression des lépromes. Toutes les lésions actives, érythémateuses et infiltrées du début ont cédé sous l'action du traitement. Les régions les moins infiltrées se désinfilrent et s'assouplissent. La desquamation devient de plus en plus abondante. La coloration s'atténue sur les parties désinfiltrées, l'érythème diminue d'intensité.

Les lésions des jambes passent de la coloration lie de vin au rose pâle.

L'action salubre du traitement se manifeste également au niveau des nerfs surtout en ce qui concerne les cubitiaux dont on constate une diminution nette de volume.

Le 24 janvier la malade ayant reçu 26 injections de Bleu et 17 de Mercado, on cesse le premier et on associe le second à la cacostrychnine.

Le 14 février : Mercado 22^e injection; cacostrychnine 5^e injection.

L'amélioration se poursuit.

Les nappes lépromateuses continuent à se désinfiltrer.

Face. — Dans leur ensemble, tous les lépromes se sont désinfiltrés et décolorés. La peau des régions atteintes se desquame et se plisse.

Membres supérieurs. — Désinfiltration, décoloration et desquamation de tous les lépromes.

Le vaste léprome annulaire de la région deltoïdienne droite s'affaisse et ne présente plus aucun relief par rapport à la peau.

L'aile gauche de ce léprome présente des zones de cicatrisation qui s'étendent de jour en jour.

Tronc, fesses, membres inférieurs. — Même résultats : désinfiltration, décoloration et desquamation mais d'une façon plus lente que celle des membres supérieurs.

Le 15 février 1935 la malade commence une nouvelle série de Bleu.

Le 28 février 1935 : Bleu de Méthylène, 2^e série, 4^e injection.

L'action du Bleu est manifeste.

Face. — Désinfiltration considérable des deux bourrelets lépromateux situés de chaque côté de la commissure des lèvres. Affaissement presque à fleur de peau.

Dos. — Désinfiltration et affaissement des îlots parsemés du léprome du dos, qui sont devenus moins érythémateux et moins teintés.

Fesses. — Désinfiltration et décoloration des deux ailes des nappes des fesses. Seuls, les lépromes bordant la face interne des fesses restent encore infiltrés.

Membres inférieurs. — Amélioration plus lente. On note pourtant une légère désinfiltration, un changement et une atténuation de la coloration. La bordure des lépromes s'est affaissée.

Le 7 mars 1935 : Bleu de Méthylène 2^e série 9^e injection.

Face. — Tous les lépromes se sont désinfiltrés et assouplis.

Les deux bourrelets de chaque côté de la bouche se sont affaissés à fleur de peau. Seul, le léprome de la paupière supérieure droite reste encore infiltré, mais moins intensément qu'au début.

La nappe lépromateuse de la racine du nez servant de trait d'union entre les deux joues a disparu. La peau de cette région reprend la coloration normale.

Bras. — Désinfiltration du large placard annulaire du bras droit.

Son aile antérieure tend à s'affaisser. Celui du bras gauche s'est aussi affaissé et désinfiltré, mais d'une façon moins nette.

Fesses et Membres inférieurs. — La désinfiltration, l'assouplissement et la décoloration se poursuivent. L'amélioration ici est moins accentuée qu'aux membres supérieurs et à la face.

Le 14 mars 1935 : Bleu de Méthylène 2^e série 12^e injection.

Tronc. — Le prolongement abdominal du placard dorsal s'est décoloré et désinfiltré. Son effacement est presque complet. L'aile postérieure du placard s'est aplanie et désinfiltrée. A sa partie postérieure existent encore trois îlots infiltrés et légèrement colorés par le Bleu.

Fesses. — Les deux ailes des placards des fesses se sont désinfiltrées et assouplies. Les placards longeant le sillon inter-fessier se sont désinfiltrés également. La peau y est chagrinée, maroquinée.



Obs. H... 35 ans. — Lèpre tubéreuse généralisée.
25 nov. 1934. A reçu 4 injections de bleu.
Remarquer la prise de couleur.



Obs. H... Après 11 mois de traitement.
Perd la faculté de fixation élective du bleu.
Blanchiment bactériologique constaté.
A reçu 2.960 cm³. 23 octobre 1935.

Le 21 mars 1935 : Bleu de Méthylène, 2^e série 15^e injection.

Face. — Affaissement à fleur de peau du large placard polycyclique de la joue.

Au centre de ce placard, on note la formation d'une plage achromique qui s'étend vers la périphérie.

Désinfiltration et affaissement du placard de la joue et de la paupière droite. Formation à la périphérie des lésions d'un liseré blanc ivoire nettement cicatriciel.

Bras droit. — Décoloration et désinfiltration du placard annulaire du bras droit. Disparition presque complète de l'aile antérieure qui est remplacée par des plages achromiques, cicatricielles.

Dos, fesses, membres inférieurs. — Désinfiltration, décoloration, affaissement des lépromes et formation des plaques achromiques cicatricielles indiquant un processus de guérison.

Le sciatique poplité externe droit, qui avant le traitement présentait l'épaisseur d'un crayon est réduit maintenant à une plume d'oie.

Le 28 mars 1935 : Bleu de Méthylène 2^e série, 18^e injection.

Désinfiltration, affaissement et assouplissement de tous les lépromes.

Les quelques îlots infiltrés, colorés par le Bleu, parsemés dans les lépromes de la face, du dos, des membres supérieurs se sont désinfiltrés et affaissés. La desquamation y est abondante. Ces îlots sont moins érythémateux et diminuent de surface.

Formation de plusieurs plages achromiques sur les lésions des membres inférieurs. Accentuation du liseré achromique de la face.

Le 4 avril 1935 : Bleu de Méthylène 2^e série, 21^e injection.

Face. — Désinfiltration et affaissement des lépromes de la face qui ne sont plus colorés par le Bleu. Applanissement de la bordure.

Le liseré achromique qui s'est formé sur le pourtour de la bordure s'étend de plus en plus vers le centre.

Bras. — Désinfiltration presque complète du vaste léprome annulaire du bras droit. Disparition totale de l'aile antérieure.

Dos. — Désinfiltration et affaissement notables des îlots colorés en bleu.

Fesses et membres inférieurs. — Décoloration, désinfiltration et affaissement.

Les ailes des lépromes des deux fesses tendent à disparaître.

Le 11 avril 1935 : Bleu de Méthylène 2^e série, 24^e injection.

Dos. — Les quelques îlots qui restaient jusque là colorés et infiltrés commencent à pâlir, à s'affaisser et à se désinfiltrer. Ils sont à fleur de peau.

Paupière supérieure droite. — Léprome en îlot affaissé et désinfiltré.

Partout une amélioration s'annonce certaine par une désinfiltration progressive et une disparition des lépromes qui sont remplacés par des zones cicatricielles achromiques.

Le 18 avril 1935 : Bleu de Méthylène 2^e série, 27^e injection.

Progrès continu.

Face. — Les lépromes en nappes sont décolorés et affaissés à fleur de peau.

Même processus sur les lépromes du corps.

Le 25 avril 1935. — La malade ayant reçu en 27 injections 730 cm³ de Bleu en solution 1 %, on la met au repos et on institue un traitement tonique par cacostrychnine.

Le 2 mai 1935. — Malgré la cessation du traitement par le Bleu,

depuis le 17 avril, tous les lépromes continuent à se désinfiltrer et à s'effacer.

Le progrès s'affirme de jour en jour.

Le 3 mai 1935. — La malade est remise au bleu de méthylène (3^e série.)

Le 9 mai 1935. — Bleu de méthylène 3^e série, 3^e injection.

Les îlots lépromateux colorés par le Bleu se sont désinfiltrés et affaissés.

Certains éléments tendent à s'effacer sans laisser de zones cicatricielles.

Le 16 mai 1935, — Bleu de Méthylène 3^e série, 6^e injection.

Les îlots colorés par le Bleu se sont complètement désinfiltrés et affaissés. La coloration bleue diminue d'intensité quotidiennement.

Un îlot très fortement coloré par le Bleu au début du traitement situé à la partie inférieure de la nappe lépromateuse du dos, est en voie de décoloration presque complète, tendant à se confondre avec le reste des téguments.

Le progrès se constate partout. Les nappes lépromateuses se décolorent et se désinfiltrent de plus en plus surtout depuis la reprise de la 3^e série de Bleu.

Le liseré encerclant la bordure des lépromes des deux joues gagne en surface vers le centre.

Le 23 mars 1935. — Bleu de Méthylène 3^e série, 9^e injection.

Face. — Le vaste léprome de la joue gauche s'est désinfiltré et décoloré. Il est comparable maintenant à un simple érythème.

Celui de la joue droite reste encore légèrement coloré par le Bleu à sa partie centrale.

Le liseré achromique encerclant ces deux lépromes s'accroît.

Bras droit. — Le léprome annulaire s'efface presque complètement.

Fesses et membres inférieurs. — L'amélioration sans être aussi rapide que celle de la face et des membres supérieurs se poursuit progressivement.

Le 5 juin 1935. — Bleu de méthylène 3^e série, 15^e injection.

Décoloration continue et progressive des lépromes.

Les liserés achromiques encerclant les lépromes des fesses et des membres inférieurs deviennent plus nets et tendent de plus en plus vers le centre des lépromes.

Le 20 juin 1935. — Bleu de méthylène 3^e série, 19^e injection.

Paupière supérieure droite. — La nappe colorée en Bleu se désinfiltré se décolore et diminue de surface.

Dos. — La nappe lépromateuse du dos commence à desquamer légèrement.

Le 11 juillet 1935. — Bleu de Méthylène 3^e série, 22^e injection.

La face est complètement dégagée. A la place des anciens lépromes une légère pigmentation en ocre clair subsiste encore qui tend elle-même à disparaître.

Seul, un petit léprome de la paupière supérieure droite reste légèrement coloré par le Bleu, mais il est complètement désinfiltré et affaissé.

Tous les autres lépromes (dos, bras, fesses) sont désinfiltrés et se présentent sous la forme de placards en ocre. Les liserés achromiques bordant les lépromes des fesses s'étendent de plus en plus. Les quelques îlots lépromateux infiltrés et colorés par le Bleu diminuent de surface et se décolorent.

Le 12 juillet 1935. — La malade est mise au traitement mixte par le Bleu de Méthylène et le Mercado. Elle pèse 42 kgs 100.

Le 18 juillet 1935. — Bleu de Méthylène 3^e série, 30^e injection. Mercado 2^e série, 2^e injection.

Les lésions des fesses tendent à disparaître. Les liserés bordant ces lésions gagnent en étendue et deviennent plus achromiques.

Les quelques îlots bleus du dos sont en voie de décoloration.

Retour de la sensibilité à la piqûre et à la chaleur.

La malade pèse 41 kgs, elle a donc perdu 1 kg. 100 depuis le 12 juillet date d'adjonction du Mercado au Bleu. Cet amaigrissement ne s'accompagne ni de fièvre, ni de malaises généraux.

Le 17 juillet 1935. — La malade ayant reçu 30 injections de Bleu, soit 750 cm³ de la solution tyndallisée à 1 %, on arrête le traitement mixte et on continue le Mercado seul.

En même temps, pour remonter l'état général de la malade, on prescrit des potions au quinquina et des injections de cacostrychnine.

La disparition des manifestations hanséniennes continue.

Aux fesses, les lésions sont coupées par des plages cicatricielles.

Partout la coloration bleue tend à disparaître.

Le 16 août 1935. — Au traitement par Mercado on ajoute la chromothérapie par le bleu de méthylène (4^e série).

Le 22 août 1935. — Bleu de méthylène 4^e série, 3^e injection. Mercado 2^e série, 17^e injection.

A la suite de la reprise du Bleu, la joue droite a légèrement bleui.

Le léprome du bras droit a presque entièrement disparu. Celui de l'avant-bras, quoique complètement désinfiltré, prend encore légèrement le Bleu.

Les lépromes du dos, des fesses et des membres inférieurs continuent à se décolorer et à s'effacer rapidement, sans laisser de traces cicatricielles.

Le 28 août 1935. — Bleu de Méthylène, 4^e série, 6^e injection. Mercado 2^e série, 20^e injection.

Progrès continu et constant.

Des biopsies, pratiquées en plusieurs endroits, ne révèlent plus le bacille de Hansen.

En particulier le prélèvement au niveau du coude droit, de positif en novembre 1934 est devenu négatif.

Le 5 septembre 1935. — Bleu de Méthylène 4^e série, 9^e injection. Mercado, 2^e série, 23^e injection.

Les lépromes de la face, des membres supérieures et du dos peuvent être considérés comme guéris, ils ne prennent plus le bleu.

Ceux des fesses et des membres inférieurs complètement désinfiltrés et décolorés disparaissent progressivement.

Le 14 octobre 1935. — La malade ayant reçu 24 injections de Bleu de Méthylène (4^e série) et 36 injections de Mercado (2^e série) ce double traitement est arrêté; une cure tonique par cacostrychnine et quinquina est instituée.

Le 14 novembre 1935 : Cacostrychnine, 13^e injection.

Apparition d'une bordure érythémateuse sur le côté gauche du dos.

Le 16 novembre 1935. — La malade est remise au Bleu.

Le 20 novembre 1935. — Bleu de Méthylène 5^e série, 3^e injection.

La bordure érythémateuse récemment revenue disparaît.

Les lépromes de la face et des bras sont complètement désinfiltrés et décolorés.

La peau se repigmente normalement au niveau des lépromes des deux bras.

Le 27 novembre 1935. — Bleu de Méthylène, 5^e série, 6^e injection.

Amélioration continue.

Seule la lépride de la région lombaire gauche est encore érythémateuse. Partout ailleurs les lésions sont complètement cicatricielles et inactivées.

Le 6 décembre 1935. — Bleu de Méthylène, 5^e série, 9^e injection.

Les lépromes prennent de moins en moins le Bleu.

Le 18 décembre 1935. — Bleu de Méthylène, 5^e série, 12^e injection.

Amélioration générale allant par endroits au blanchissement complet. Les léprides du dos, des bras et avant-bras ont presque complètement perdu l'aptitude à prendre le bleu.

La tache bleue, vestige du léprome de la paupière supérieure droite a notablement diminué d'intensité et d'étendue.

Les deux taches du léprome du dos sont presque complètement décolorées.

Les lépromes des fesses et des cuisses ont disparu.

La sensibilité thermique et tactile est réapparue partout.

L'état général est parfait.

Le cas de Mme HIONGE montre bien l'efficacité de la méthode.

Cette malade, porteuse de lépromes succulents, infiltrés, desquamants et érythémateux à la face, au corps, aux membres est complètement transformée et cela en l'espace de deux ans.

Les biopsies, positives au début, sont devenues négatives. Il faut noter la continuité du traitement et la quantité de bleu admirablement supportée d'ailleurs par la malade. Au cours de deux ans la malade a reçu 5 séries de bleu allant de 25 à 30 injections. La dose totale (solution tyndallisée à 1 %) injectée est de 3 litres 350.

En commençant chaque série par 5 cm³, on augmenta progressivement les doses à chaque injection dans la proportion suivante : 5 cm³, 10 cm³, 15 cm³ et ainsi de suite jusqu'à 30 cm³.

Cette dose atteinte ne fut pas dépassée, mais maintenue jusqu'à la fin de la série.

OBSERVATION II.

Nguyen-Van-Bong, âgé de 29 ans s'est présenté le 8 août 1934 à la Poly-clinique Municipale de Saïgon pour de nombreux lépromes de la face et du corps.

Antécédents héréditaires et collatéraux : rien de particulier à signaler.

Antécédents personnels : a eu, il y a 4 ans, une blennorrhagie; fréquents accès de paludisme.

Histoire de la maladie : N. V. B. serait malade depuis 6 mois.

La lèpre aurait débuté chez lui par une éruption généralisée ne s'accompagnant ni de fièvre ni de signes généraux.

A l'Institut Pasteur de Saïgon on a diagnostiqué la lèpre et on a prescrit des comprimés au savon de Chaulmoogra.

Ce traitement améliora légèrement l'état du malade. Les lésions s'affaissent et se désinfilrent très légèrement.

Etat actuel : On se trouve en présence d'une éruption généralisée constituée par des lépromes de dimensions différentes.

Les plus étendus ont pour siège la région épigastrique et ont la dimension de la paume de la main.

Les moyens se trouvent à l'épaule gauche, à l'avant-bras et à la main gauche.

Les plus petits allant de la grosseur d'un petit pois à celle d'une pièce de monnaie de 10 centimes et siégeant à la face, au cou, à la poitrine, aux bras, aux avant-bras, au dos et au bas de la jambe gauche.

Un grand léprome occupe la plante du pied et la moitié antérieure de sa face dorsale.

Tous ces lépromes sont légèrement érythémateux, un peu surélevés, infiltrés, de couleur rouge foncé. Ils sont insensibles à la douleur, sensibles à la chaleur et au toucher.

Pas d'atrophie musculaire ni de troubles trophiques.

Poids : 40 kgs 100.

Cœur, poumons, foie, rate, normaux.

Etats des nerfs :

Cubital droit : petite plume d'oie.

Cubital gauche : plume d'oie.

Sciaticques poplités externes droit et gauche : plume d'oie.

Examen de laboratoire :

Sang :

Dosage de l'urée 0,20.

Dosage du cholestérine 1,60.

Réaction de Verne au pyréthynol 2.

Réaction de Verne à la résorcine 19.

Urines :

Albumine et sucre néant.

Mucus nasal : recherche des bacilles de Hansen négative.

Biopsie : négative.

Le 28 mars 1934 : on commence un traitement par le bleu de méthylène.

Le malade reçoit 18 injections intraveineuses de la solution à 1 % au rythme de 3 injections par semaine. Les doses progressivement croissantes vont de 0,05 jusqu'à 0,40.

Cette série de Bleu étant terminée on institue aussitôt un traitement par la collobiase. Les injections sont faites tous les deux jours et à chaque piqûre le malade reçoit deux ampoules de 2 cm³. Après la 20^e injection on cesse la préparation chaulmoogrique. On fait de nouveau une série de 24 injections de Bleu, ensuite on recommence la collobiase, et l'on continue ainsi par alternance.

En 17 mois, entre le 8 août 1934 et le 6 janvier 1936, le malade a reçu 5 séries de bleu de méthylène et 4 séries de collobiase.

Quel fut le résultat de ce traitement ?

Dès la première injection de Bleu, le malade éprouva une sensation de bien-être général. Les lésions se colorèrent en lilas. Grâce à cette coloration on aperçut de nombreuses lésions lépreuses qui étaient restées invisibles au premier examen du malade.

A la suite des injections suivantes de Bleu, les lépromes s'affaïssèrent et se décolorèrent. On nota une légère diminution des cubitiaux.

A partir du début du traitement par la collobiase, l'amélioration se poursuit et l'on constata le retour du sommeil et de l'appétit.

Aux séries suivantes, le progrès continua et les lépromes s'affaïssèrent de plus en plus.

Au 14^e mois du traitement, le malade fit une poussée aiguë. On constata l'apparition de nouvelles lésions, les lépromes déjà améliorés reprirent leur aspect primitif. Le malade accusa une fatigue générale.

On poursuivit le traitement au même rythme que précédemment.

La poussée fut arrêtée.

Les lésions se sont désinfiltrées, leur coloration bleue faiblit ce qui atteste une amélioration notable, des manifestations hanséniennes. De même l'état général est parfait.

Les cubitiaux et les sciatiques poplités externes ont notablement diminué de volume, se réduisant à la taille d'une petite plume d'oie.

OBSERVATION III.

Ho-Van-Su, 19 ans, sans profession se présente à la Clinique Municipale de Saïgon, le 22 juin 1934 pour lésions lépreuses généralisées sur toute la surface des téguments. Antécédents héréditaires et collatéraux : rien de particulier à signaler.

Antécédents personnels : paludisme dans l'enfance, syphilis acquise.

Histoire de la maladie :

Début présumé il y a 7 ans, d'une façon lente et insidieuse, par l'apparition au niveau du genou droit et sur la face interne de la cuisse gauche, de taches érythémateuses saillantes de la dimension d'une pièce de 5 francs.

Ces taches s'étendirent presque immédiatement et envahirent la totalité des fesses et des membres inférieurs.

Depuis 3 ans, l'évolution se fait par poussées irrégulières accompagnées de fièvre, de douleurs rhumatoïdes et d'éruption de papules et de nodules érythémateux de dimension variée d'abord sur les membres inférieurs, puis sur le thorax et le dos, enfin sur le cou et la face.

Depuis un an, les lésions cutanées se généralisent et confluent, des tubercules et des nodules se forment partout.

Les tissus s'infiltrent, les membres inférieurs deviennent éléphantiasiques, des ulcérations apparaissent un peu partout (mains, pieds, narines, lèvres).

Les algies sont violentes.

L'appétit diminue, l'insomnie est constante, l'altération dans l'état général est progressive.

Etat actuel : Mauvais état général, courbature totale, anorexie. Poids, 55 kgs 100.

Douleurs abdominales, rhumatismales et fulgurantes empêchant le sommeil.

Sensation de chaleur sous la profondeur des muscles des fesses et des membres.

Face : Face fortement bouffie, infiltrée et creusée de sillons profonds : faciès léonin typique.

Coloration de la peau rouge cuivrée.

Disparition des sourcils à droite, raréfaction à gauche.

Peau du front très épaissie, très infiltrée, à pores élargis, creusée par trois sillons verticaux profonds.

Paupières supérieures infiltrées de tubercules, alourdis, rigides restent en ptosis.

Nez volumineux, bosselé, écrasé, épaté comme celui d'un nègre.

Ailes et narines boursoufflées. Les sillons palpébraux inférieurs, naso-géniens, génio-labiaux profondément creusés.

Menton élargi, sillons accentués bourrés de nodules confluent.

Oreilles très infiltrées aussi, truffées de nodules.

Nombreuses ulcérations et rhagades autour des orifices nasaires et buccal.

Traits monstrueux complètement remaniés, figure semblable à celle d'un homme de 50 ans.

Rhinite intense avec rhinorrhée sero-sanguinolente.

Corps. — Sur toute la surface du corps on constate des lésions lépromateuses confluentes de même aspect que celles de la face.

Le processus morbide ne respecte que d'infimes surfaces cutanées.

Les nappes érythémateuses sont bourrées de nodules douloureux à consistance élastique ou rénitente dont les dimensions varient de la grosseur d'un haricot à celle d'une noix.

Membres. — La peau de l'avant-bras et des mains est infiltrée et fendillée. L'épiderme se détache en large squames comme des écailles de poisson. Il en est de même aux chevilles et aux pieds qui sont éléphantiasiques, très infiltrés et bourrés de nodosités.

Au pied droit, la région plantaire est sillonnée de nombreuses ulcérations, les espaces inter-digitaux sont également ulcérés.

A la plante du pied gauche, on constate une ulcération de la phalange du gros orteil et une fissure ulcérée au 2^e orteil.

Toutes ces ulcérations laissent suinter un liquide séro-purulent fétide. Les ganglions cruraux des deux côtés sont engorgés (œuf de poule) et très douloureux au toucher.

Le malade marche difficilement.

Etats des nerfs. — Le cubital gauche a l'épaisseur d'un crayon, il est palpable sur tout son trajet brachial.

Le cubital droit, gros et dur comme un crayon, est perceptible jusqu'à la partie moyenne du bras.

Les sciatiques poplités externes sont de la grosseur d'une plume d'oie.

Troubles de la sensibilité. — La sensibilité tactile est conservée. Par contre, la sensibilité thermique et douloureuse est abolie.

Réflexes patellaires, achilléens, cubitiaux et radiaux exagérés; crémasteriens et abdominaux, normaux.

Organes génitaux. — Scrotum extrêmement hyperesthésique.

La palpation provoque une violente douleur avec réflexe de retrait.

Le toucher des poils scrotaux avec une feuille de papier occasionne une vive douleur.

Testicules et épидидymes très hyperesthésiques complètement remaniés par des nodules irréguliers disséminés partout.

Recherche de laboratoire. — Urines : sucre, albumine : néant.

Sang : urée 0,20; cholestérine 1,60.

Serofloculation de Verne à la résorcine 25.

Verne Peréthynol = 15.

Biopsie et mucus nasal. — Bacilles innombrables, globies et amas bacillaires nombreux.

Examen ophtalmologique (D^r TAN). — Strabisme divergeant V. O. G. 10/10.

V. O. D. : cécité due à un décollement de la rétine qui pourrait, d'après le Docteur TAN, être provoqué par un léprome situé au niveau des membranes profondes.

Examen oto-rhino-laryngologique (D^r LAIMÉ). — Fosses nasales : muqueuse fongueuse avec petites ulcérations saignantes.

Rien au pharynx, ni au larynx, ni aux conduits auditifs.

Traitement :

Le 21 juin 1934, le malade est mis au traitement par le bleu de méthylène. Les injections sont pratiquées tous les deux jours. Les doses progressivement croissantes vont jusqu'à 40 cm³ de la solution à 1/100.

Les trois premières injections, faites avec des solutions stérilisées, et non tyndallisées, ont été suivies de frissons avec fièvre à 39° deux heures après. L'usage de solutions tyndallisées a mis fin à ces accidents.

Le 28 juin 1934 : Bleu de Méthylène, 1^{re} série, 3^e inj.

Toutes les lésions prennent le Bleu.

Elles sont déjà affaissées et assouplies. Les infiltrations et les tubercules sont en voie de fonte. La peau devient plus souple.

On note une diminution de poids de 3 kgs 400 ce qui correspond à la désinfiltration générale.

Les algies diminuent.

Le volume des ganglions cruraux a diminué de moitié.

L'hypéresthésie scrotale se maintient.

Le malade a rendu des ascaris : on institue un traitement antihelmenthasique.

Le 11 juillet 1934 : Bleu de Méthylène, 1^{re} série, 6^e inj.

Disparition complète des algies et des insomnies.

Retour de l'appétit.

L'hypéresthésie scrotale a considérablement diminué. On peut palper librement les testicules et pincer la peau scrotale ce qui était auparavant impossible, en raison de la douleur provoquée.

Les ulcérations torpides : rhagades, fissures bucales, narinaires palpébrales sont complètement épidermisées.

Le 16 juillet 1934 : examen oto-rhino-laryngologique (D^r LAIMÉ). Aucune modification de la muqueuse nasale, même état que précédemment.

Le 21 juillet 1934 : Examen ophtalmologique (D^r MOTAIS).

1°) Troubles oculaires pouvant être mis sur le compte de la lèpre :

O. D. G. Affaiblissement de la force musculaire des orbiculaires. Hypéresthésie très nette des deux cornées.

Perte presque totale du réflexe pupillaire à la lumière et à l'accommodation.

Mydriase par atteinte du nerf constricteur des pupilles. Ces deux derniers symptômes indiquent nettement une infiltration pathologique des ganglions et des nerfs ciliaires courts.

2°) Troubles oculaires indépendants de la lèpre :

O. D. Décollement très ancien de la rétine.

Strabisme externe très ancien, consécutif à la cécité de cet œil.

3°) Acuité visuelle :

O. D. : quantitative; O. G. : 10/10.

Il est possible qu'un léprome se soit formé au niveau des membranes internes profondes et ait provoqué le décollement de la rétine.

Le 2 août 1934 : Bleu de Méthylène, 1^{re} série, 14^e inj.

Les inspirations deviennent plus faciles. Les fosses nasales de-

viennent perméables. L'écoulement nasal a beaucoup diminué. La rhinorrhée sanguinolente a disparu.

Toutes les lésions infiltrées (lépromes, nodules, tubercules) sont fortement colorées en bleu ardoisé foncé, elles continuent à se désinfiltrer, à s'assouplir et à s'effacer.

La plaie du 2° orteil se déterge et s'améliore, toutes les autres plaies des pieds sont cicatrisées.

Le 13 septembre 1934 : Le malade ayant reçu 24 injections de Bleu (642 cm³ de la solution 1/100) on cesse ce traitement.

Evolution de la maladie arrêtée.

Amélioration continue.

Aucune lésion nouvelle.

Poids 50 kgs 500.

La plaie du 2° orteil gauche est plus propre, la suppuration est presque tarie.

Le malade remarque surtout la disparition complète de l'infiltration générale qui le gênait beaucoup auparavant.

Du 20 septembre 1934 au 11 octobre 1934 traitement anti-syphilitique intense par lipo-bismuth et sulfo-treparsenan.

Réapparition de quelques petites lésions sur les lèvres qui cèdent rapidement aux attouchements par le Bleu.

Ulcération du 2° orteil, stationnaire.

Les testicules et le scrotum redeviennent hypéresthésiques.

Synovite du coup de pied gauche.

Il faut remarquer que cette légère aggravation s'est produite pendant la période de repos où le malade ne recevait pas de Bleu.

Décoloration lente des lésions.

Du 11 octobre 1934 au 5 décembre 1934 on fait une série de Rouge neutre de Toluène à 1 %. Le malade recevra 70 cm³ de cette solution (19 injections).

Le 22 octobre 1934, à la 3° injection de Rouge neutre, les lésions se teintent légèrement en rouge. L'hyperesthésie testiculaire et scrotale a disparu, les ulcérations labiales sont guéries, la synovite du pied gauche s'améliore, l'ulcération du 2° orteil persiste.

Le 31 octobre 1934 : Cessation du Rouge neutre.

Le 5 novembre 1934 : Légère réactivation, poussée de quelques petits lépromes, ulcérations et fissures commissurales. Bulles de pemphigus. Apparition d'ulcérations au 4° orteil droit et 5° orteil gauche. L'ulcération du 2° orteil s'aggrave, tuméfaction considérable de la région.

Le 14 novembre 1934, on reprend le Bleu.

Le 10 décembre 1934, le malade est à sa 8° injection 2° série.

Depuis la reprise du Bleu, la poussée de lépromes régresse, les ulcérations commissurales guérissent, l'ulcération du 2° orteil s'améliore nettement. Le pied gauche se désinfiltre. La tuméfaction disparaît.

Au traitement par le Bleu on associe les injections de Rouge neutre et de Mercado.

Poids 51 kgs 800.

Du 5 janvier 1935 au 27 mars 1935, on note l'affaissement et l'assouplissement de toutes les lésions. Celles du corps prennent moins le Bleu.

La face est désinfiltrée, la peau y est fripée, plus souple et nettement cicatricielle.

Les nerfs sont stationnaires.

Après l'élimination d'un sequestre, la plaie du 2^e orteil commence à se cicatriser.

Appétit et sommeil bons. Poids 50 kgs 100.

Le malade ayant fini sa 2^e série de Bleu (750 cm³ en 24 injections) on remplace la chromothérapie par le carbone intra-veineux. (Méthode du Docteur JACQUES DE MONTRÉAL) dont on fait 3 injections de 5 cm³ et 8 injections de 10 cm³.

En même temps on continue le Mercado, et cela jusqu'au 18 avril 1935. A cette date, on constate que le 2^e orteil est en voie de cicatrisation. Les lésions s'améliorent considérablement.

Le 25 avril 1935 : Ascaris dans les selles. Thymol.

Perte de poids : 48 kgs 600.

Le 1^{er} mai 1935, on recommence le Bleu, cette 3^e série totalisant 485 cm³ va être répartie en 26 injections.

Le 11 mai 1935 : Amélioration continue. Plaies cicatrisées. Bon état général, reprise de 800 grammes. Poussée furonculoïde légère à la face et sur l'avant-bras droit.

Le 18 mai 1935 : Lésions furonculoïdes guéries. Plaie du 2 orteil gauche guérie. Poids : 49 kgs 200.

Biopsie et mucus nasal positifs. Formes bacillaires altérées, désintégrées, granuleuses. Le mucus nasal a été tantôt négatif et tantôt positif avec de rares petits amas de bacilles altérés.

Le 27 mai : On note que le malade qui supportait assez difficilement le Bleu, tolère maintenant parfaitement la forte dose de 30 cm³ par injection tous les deux jours.

Hypéresthésie scrotale et testiculaire disparue.

Algies très diminuées.

Etat général bon. Sommeil et appétit encore meilleurs.

Le 6 juin 1935 : Adjonction au traitement par le Bleu d'une cure par collobiose chaulmoogrique (2 ampoules tous les deux jours).

Le 14 juin 1935 : Examen O. R. L.

Nez : large perforation de la cloison, cornets atrophiés.

Gorge : amygdales atrophiées.

Larynx : un léprome sur chaque arythénoïde et sur l'épiglotte fortement colorée en Bleu. Progrès très net sur les examens précédents en concordance avec la diminution du coryza et de la rhinorrhée, amélioration de la perméabilité des fosses nasales.

Du 22 juin 1935 au 11 juillet : période marquée par l'apparition au pied, de plaies d'origine traumatique, suivies de guérison.

A partir du 11 juillet apparaissent quelques lésions furonculoïdes sur les lépromes infiltrés, colorés en bleu : avant-bras droit, région pectorale droite, face : poussée furonculoïde.

Dans le pus de ces éléments, la recherche du bacille de Hansen est positive : nombreux bacilles longs, fragmentés, altérés se colorant mal.

Le 25 juillet 1935 : 3 heures après la 24^e et dernière injection de Bleu, le malade ressent un grand frisson suivi de fièvre intense avec céphalée, vertiges, courbature générale, insomnie, inappétence, algies.

Le 27 juillet 1935 : Apparition sur les lésions infiltrées, colorées en bleu, de la face, des membres et du corps d'éléments furonculoïdes rouges, douloureux spontanément et au toucher. Il s'agit d'une poussée furonculoïde thérapeutique généralisée.

Les éléments rouges, arrondis, mollasses, fluctuants, surmontés d'une ponctuation jaune présentent un aspect de furoncles. On en compte 15 à la poitrine, 3 au bras droit, 10 au bras gauche, 13 à la face, 31 dans le dos, 21 aux fesses. Rien aux membres inférieurs.

Par suite de la confluence de plusieurs éléments, la région malaire est le siège d'une tuméfaction notable.

Ces éléments furonculoïdes sont strictement localisés sur les lésions lépreuses infiltrées, colorées en bleu.

Température 38°2. Etat général médiocre. Inappétence, insomnie. Œdèmes aux jambes. Albumine : traces. Poids 49 kgs 300.

On est en présence de poussées de lépromes furonculoïdes dues au traitement par le bleu de méthylène décrites par M. MONTEL¹.

Le 3 août 1935 : Baisse de poids : 48 kgs 300.

Fièvre continue. La poussée furonculoïde s'aggrave et se généralise sur toutes les lésions (cou, dos, thorax, membres).

Les éléments passent à la suppuration et s'ulcèrent. Dans la région malaire gauche et sur le lobule de l'oreille gauche les lépromes furonculoïdes ont conflué et forment de véritables abcès qui suppurent.

Le pus de toutes ces lésions est liquide, séreux. On révèle au microscope une véritable purée de bacilles de Hansen complètement désintégrés et granuleux.

Aucune trace de lésions furonculoïdes sur la peau saine en dehors des lésions qui ont pris le colorant.

Cette localisation aux régions infiltrées teintées en bleu distingue nettement les poussées de lépromes furonculoïdes thérapeutique des poussées lépreuses ordinaires.

Les phénomènes généraux persistent.

Le 7 août 1935 : Fièvre continue. Le poids baisse encore : 47 kg. 700. Albuminurie, forte phosphaturie. La poussée s'intensifie, toutes les lésions sont ulcérées.

Traitement : Huile camphrée, éthérée, strychnine, régime déchloruré.

Du 7 août au 14 septembre 1935 il a été fait 9 injections intra-veineuses de solution de Lugol modifiée de 5 à 10 cm³ (Méthode Fréville) et plusieurs injections intraveineuses de gluconate de calcium.

Malgré l'intensité des phénomènes généraux, le malade peut se présenter à la consultation de M. L. R. MONTEL tous les matins après un assez long trajet de chez lui à la polyclinique.

Le 17 août 1935 : même état. Poids : 47 kgs 800. Albuminurie. Température continue avec exacerbations allant jusqu'à 39°4.

Mauvais état général.

Certains éléments ont formé, par confluence, de véritable abcès de la grosseur d'un œuf de poule. Après avoir occupé toute l'étendue de quelques lésions infiltrées, colorées par le Bleu, ils s'ouvrent par suppuration et donnent lieu à de vastes ulcérations polycycliques occupant toute la surface des anciens lépromes infiltrés, colorés par le Bleu.

Sur la poitrine, particulièrement, deux vastes nappes lépromateuses symétriques ne sont plus qu'une vaste ulcération intéressant la peau dans toute son épaisseur, une partie de l'hypoderme et le tissu cellulaire sous-cutané.

Il en est de même sur la face et dans le dos.

Le 22 août 1935 : La poussée furonculoïde paraît arrêtée par les injections de Lugol. Les plaies suppurantes entrent en amélioration. La fièvre diminue, l'albumine disparaît. L'état général est meilleur. Poids, 44 kgs 500.

(1) Bulletin de la Société Médico-chirurgicale de l'Indochine, n° 1, Janvier 1935. M. L. R. MONTEL : Poussées de Lépromes furonculoïdes au cours du traitement par le Bleu de Méthylène.

On constate que tous les lépromes infiltrés, teints en bleu, se sont littéralement vidés de leur contenu par des cratères multiples qui ont conflué pour former de vastes ulcérations. Tout s'est passé comme si, les bacilles de Hansen étant devenu de véritable corps étrangers, l'organisme s'en était débarrassé par suppuration.

Le 25 août 1935 : Etat général bien meilleur. Plus de fièvre. Toutes les ulcérations bourgeonnent et s'épidermisent.

Albumine : traces.

Le 28 août 1935 : 44 kgs 700. Température 36°9. Albumine : traces indosables.

Le 5 septembre 1935 : Température 38°4.

On note l'apparition de nouveaux lépromes furonculoïdes aux bras, au thorax et à la face.

Cette nouvelle poussée furonculoïde est également localisée sur les anciennes lésions colorées en bleu; elle respecte la peau saine.

Le poids baisse : 44 kgs 300.

Légère albuminurie.

On commence une série de Nortal (Eosinate de cesium). On pratique 19 injections variant de 1 à 3 ampoules à chaque piqûre, au total 42 ampoules et cela à compter du 9 septembre au 28 octobre.

Le 19 septembre : L'amélioration de la nouvelle poussée furonculoïde, qui a duré un mois, coïncide avec les injections intra-veineuses d'Eosinate de cesium.

Entre temps, les ulcérations, dûes à la première poussée, se cicatrisent normalement. On doit les cautériser au nitrate d'argent pour modérer leur bourgeonnement.

Le 21 septembre 1935 : Poids 44 kgs 300. Température 37°. La poussée semble arrêtée, on observe encore quelques lésions en activité à la face. Pas de lésions nouvelles, cicatrisation presque complète des lésions du dos. Partout ailleurs elles sont propres et en voie d'épidermisation.

Le 29 septembre 1935 : Etat général parfait.

Appétit et sommeil excellents. Cicatrisation rapide des dernières plaies. Le poids augmente rapidement. On continue le Nortal et on lui adjoint une cure tonique.

Le 5 octobre 1935 : Constatation d'une nouvelle poussée remontant à 2 jours. Inappétence, fièvre, insomnie, fatigue générale. Quelques lépromes furonculoïdes font leur apparition à la face, à la nuque, aux bras et aux fesses en plein traitement par le Nortal.

Toutes les ulcérations sont en voie d'épidermisation.

Le 7 octobre 1935 : Légère poussée de lépromes furonculoïdes : dos, face, bras.

Examen O. R. L. Large perforation de la paroi cartilagineuse dont le bord est encore en activité. Zone colorée en bleu sur la paroi externe de la fosse nasale droite.

Gorge : Zones colorées en bleu sur la voute palatine et la partie droite de la langue.

Larynx : épiglotte œdématisée et colorée en bleu sur son bord libre et sa face postérieure; imprégnation en masse des deux arythénoïdes. Cordes vocales normales.

Le 26 octobre 1935 : On continue encore le Nortal. Poids, 46 kgs 800. Albumine : traces.

Toutes les ulcérations sont cicatrisées.

Le 31 octobre 1935 : Poids, 47 kgs 600. Température 38°4.

Nouvelle poussée de lépromes furonculoïdes. Le malade est fatigué, on cesse le Nortal.

On institue un traitement alternatif : un jour la solution de Lugol, le jour suivant un complexe Bleu de Méthylène-Chaulmoogra en injections intra-veineuses.

Le 6 novembre 1935 : En coïncidence avec l'emploi du complexe Bleu-Chaulmoogra, la nouvelle poussée s'arrête rapidement. La plupart des lépromes furonculoïdes n'aboutissent pas à la suppuration et se résorbent sur place.

Du 31 novembre au 28 décembre 1935, il a été fait 21 injections du complexe Bleu-Chaulmoogra représentant 660 cm³ de Bleu.

Ce traitement, parfaitement supporté, a été suivi des meilleurs résultats.

Le 13 novembre 1935 : on note que toutes les lésions sont cicatrisées et qu'il ne se produit pas d'autres poussées furonculoïdes nouvelles.

Le 18 novembre 1935 : Le poids monte à 49 kgs 200. L'état général est excellent.

On injecte 40 cm³ du complexe Bleu-Chaulmoogra tous les 2 jours. Les poussées furonculoïdes ont donné les résultats suivants :

Tous les lépromes infiltrés ont été vidés de leur contenu. A leur place se trouve une peau cicatricielle, non infiltrée, souple et qui se plisse normalement. Les régions cicatrisées sont absolument planes et ne prennent plus le Bleu. Face tout à fait remaniée. Sillons profonds complètement disparus, infiltrations et lépromes vidés, peau presque flasque et cicatricielle prenant de moins en moins le Bleu.

Il y a eu, en somme, une énorme élimination bacillaire par suppuration des lépromes furonculoïdes.

Etat du malade excellent, appétit, sommeil, gaieté revenus.

Le 2 décembre 1935 : Examen O. R. L. Nez : destruction de la partie cartilagineuse de la cloison.

Gorge : Zones colorées en bleu plus clair que lors du 1^{er} examen, sur le voile du palais et la langue.

Larynx : région arythénoidienne colorée en bleu clair.

Cordes vocales : normales.

Conclusion du Docteur PUGNAIRE : Amélioration des lésions de la gorge et du larynx.

Urines : albumine = néant.

Observations générales.

En 17 mois le malade a reçu 2.535 cm³ de solution de bleu à 1%.

Du 21 juin 1934 au 10 décembre 1934 soit 6 mois environ, il a été traité par le Bleu seul, sans adjonction de chaulmoogra.

Les résultats de ce traitement ont été : désinfiltration générale, disparition des algies et des hypéresthésies scrotales et testiculaires, retour du sommeil et de l'appétit, guérison des ulcérations, disparition des adénites, affaissement, désinfiltration et assouplissement de toutes les lésions lépromateuses ondulaires infiltrées, amélioration des lésions nasales. La marche progressive de la maladie a été arrêtée : aucune apparition de lésions nouvelles.

Le 10 décembre 1934 : On commence un traitement mixte : Bleu-Mercado. Un traitement anti-syphilitique poursuivi pendant la période de repos au Bleu (Verne 2 - 5) n'a aucune action sur les lésions lépreuses. A la fin de cette période, un essai de quelques injections de rouge neutre de Toluène amène une légère réactivation de certaines lésions.

Le 14 novembre 1934 on recommence le Bleu et une amélioration évidente se fait sentir de suite; les manifestations réactivées disparaissent, la fièvre tombe.

Le 17 décembre on institue un traitement mixte Bleu-Mercado.

A partir du 20 mars 1935 on adjoint à ce traitement le carbone intra veineux qui semble activer l'amélioration. Toutes les lésions sont assouplies et affaïssées, l'aspect léonin de la face s'améliore, la peau y est fripée plus souple et nettement cicatricielle.

Juin et juillet 1935 : Les examens O. R. L. et ophtalmologiques révèlent un progrès net. Les bacilles décelés dans les frottis des biopsies et le mucus nasal sont peu nombreux, granuleux, fragmenteux, désintégrés. Depuis le 11 mai 1935, on avait constaté l'apparition sur les lépromes infiltrés colorés en bleu de quelques lésions des éléments furonculoïdes éphémères.

Le 18 août 1935 : A la fin d'une série de Bleu à hautes doses, qui avait été très bien supporté, un grand accès de fièvre avec frisson marque le début d'une grave poussée furonculoïde. Cette poussée va se poursuivre jusqu'au 26 août au milieu de phénomènes généraux inquiétants et se reproduire deux fois sous une forme atténuée. L'arrêt définitif de la poussée coïncide avec le traitement par un complexe Bleu-Chaulmoogra intra-veineux.

Les injections de solution de Lugol modifié ont eu également une très favorable action.

La poussée furonculoïde, l'une des plus graves qui soit, relatée par le Docteur M. L.-R. MONTEL, a eu, cependant, une influence favorable sur les lésions de ce malade. En conséquence il faut admettre que la provocation par le bleu de ces poussées thérapeutiques n'est pas une indication d'interrompre la médication dont l'action, dans ce sens, apparaît favorable, mais au contraire, il faut l'intensifier. On a alors l'agréable surprise de voir la poussée s'arrêter et les phénomènes généraux disparaître.

Les manifestations hanséniennes préexistantes à la poussée disparaissent alors rapidement comme si l'organisme s'était débarrassé du *Mycobacterium Leprae* par de nombreux cratères cutanés, d'ailleurs la constatation des bacilles désintégrés, granuleux, dans le séro-pus confirme parfaitement ce point de vue. (Ce processus présente des analogies avec le phénomène de Koch dans la tuberculose).

Les malades, ayant eu des poussées furonculoïdes, voient leurs lésions très nettement améliorées. Le cas de HO-VAN-SU est très démonstratif à cet égard.

On a donc parfaitement le droit de dire que la poussée furonculoïde n'est pas un accident dû au traitement par le bleu de méthylène intra-veineux, il constitue au contraire un des modes d'action les plus efficaces de ce nouvel agent antilépreux.

OBSERVATION IV.

FORME MACULEUSE.

Nguyen-Van-Trao, 22 ans, présente à la région lombaire et à la partie supérieure de la fesse droite un placard érythémateux trapézoïde et légèrement infiltré. Ce placard d'un rouge pâle au centre est limité par une bordure rouge cuivrée, surplombant la peau saine : lèpre tuberculoïde). Il est insensible au tact, à la pression, à la douleur et à la chaleur.

Les nerfs cubitiaux et les sciatiques poplités externes ont la grosseur d'une petite plume d'oie. Etat général satisfaisant. Accuse de l'insomnie, des douleurs ostéocopes, de la céphalée nocturne, des vertiges et de l'inappétence.

Biopsie et mucus nasal : résultat négatif.

Durée du traitement : Un an quatre mois et vingt jours de traitement (du 26 août 1933 au 15 janvier 1935).

Mis au traitement par le Mercado du 26 août 1933 au 21 février 1934. Mis au traitement mixte par le Mercado et le bleu de méthylène à 1 p. 100, du 9 juillet 1934 au 6 octobre 1934. Mis à la Collobiase de chaulmoogra seule du 15 octobre 1934 au 12 janvier 1935.

Résultat : Le placard n'est plus érythémateux, il est devenu pigmentaire, désinfiltré et plan, sauf une portion de la bordure entourant la partie supérieure de la lésion qui est encore érythémateuse.

Les sensibilités au tact, à la pression, à la douleur et à la chaleur sont revenues.

Les nerfs cubitiaux et les sciatiques poplités externes ont diminué de volume.

Etat général très satisfaisant. Les douleurs ostéocopes la céphalée nocturne et les vertiges ont complètement disparu. Sommeil et appétit bons. Gain en poids : 2 kg. 500.

OBSERVATION V.

FORME MACULEUSE.

Nguyen-Van-Thanh, 27 ans, originaire de Saïgon.

Description de la lésion. — Placard érythémateux, rouge jambonné, peu infiltré, de la dimension d'une paume de main, intéressant la région préauriculaire gauche et la pommette gauche. La partie centrale de la lésion est plane, la périphérie est cernée par une fine bordure papuleuse surélevée : (lèpre tuberculoïde). Début il y a 2 ans.

Les sensibilités au tact, à la pression et thermique sont diminuées. La sensibilité douloureuse est abolie.

Les cubitiaux et les sciatiques poplités externes sont hypertrophiés : petite plume d'oie.

Etat général satisfaisant. Se plaint d'asthénie, d'inappétence et d'insomnie causée par des algies diverses.

Biopsie et mucus nasal : résultat négatif.

Durée du traitement : Cinq mois et dix-huit jours de traitement (du 30 juillet 1934 au 18 janvier 1935).

Mis au traitement par le bleu de méthylène à 1 p. 100 seul du 30 juillet 1934 au 14 septembre 1934.

Mis au rouge neutre à 1 p. 100 seul du 17 septembre 1934 au 17 octobre 1934.

Traitement tonique général du 26 octobre 1934 au 13 novembre 1934.

Remis au bleu de méthylène à 1 p. 100 seul du 14 novembre 1934 au 11 janvier 1935.

Traitement de l'amibiase chronique du 11 janvier 1935.

A reçu en tout 722 cc. de bleu.

Résultat : Le placard érythémateux a complètement disparu. On considère le malade comme cliniquement blanchi à la date de ce jour.

Les cubitaux et les sciatiques poplités externes sont inchangés. Etat général satisfaisant. Disparition complète des algies et de l'asthénie. Sommeil et appétit excellents. Gain en poids : 1 kg.

OBSERVATION VI.

FORME MACULEUSE.

Histoire de la maladie. Nguyen-thi-Lanh, 34 ans, originaire de Bien-hoà, vient nous consulter le 1^{er} septembre 1934 pour lésions lépreuses sur la face et sur les membres.

La maladie remonterait à environ 6 ans. Elle aurait débuté d'une façon lente et insidieuse par l'apparition, sur le menton et sur la pommette droite de deux taches érythémateuses de dimension d'une pièce de 10 cents. Ces taches d'un rouge foncé, infiltrées, surélevées par rapport à la peau saine se sont progressivement étendues et réunies par confluence en une seule lésion.

La malade déclare avoir reçu en décembre 1931, par voie endoveineuse, deux séries de collobiase chaulmoogra Dausse qui n'ont donné aucun résultat.

Elle a été amenée par une de ses amies à An-huu (Vinh-long) où on lui a fait prendre des médicaments sino-annamites qui auraient aggravé son état. Face boursofflée, salivation abondante, dents et gencives douloureuses à la mastication, aggravation des lésions érythémateuses.

En Août 1932, elle a eu plusieurs accès de fièvre à la suite desquels, elle a vu apparaître sur les bras et sur les membres inférieurs des taches érythémateuses infiltrées augmentant d'étendue par extension centrifuge en taches d'huile; elles ont fini par couvrir une grande partie de la surface cutanée des membres.

Etat actuel. — Elle présente à la face deux placards infiltrés érythémateux d'un rouge foncé, à contour irrégulier, à bordure nettement surélevée, à peau infiltrée et parcourue par de nombreuses petites tégangiectasies. Ces placards qui se rejoignent sur la partie médiane ont l'étendue de deux paumes de main; ils couvrent symétriquement les ailes du nez, les pommettes, les joues, les oreilles, les lèvres, le menton, région sous-maxillaire et le cou.

Les membres supérieurs et inférieurs sont également envahis par des grands placards érythémato-pigmentaires, très infiltrés, couvrant presque toute la superficie cutanée.

Les nerfs ne sont pas perceptibles à la palpation par suite de l'infiltration considérable des téguments.

Sensibilité tactile et à la pression : diminuée. Sensibilité thermique et douloureuse : abolie. Etat général encore satisfaisant. Se plaint d'insomnie, d'inappétence, d'algies diverses, d'assourdissement de l'ouïe, de perte de mémoire et de fatigue générale.

Règles irrégulières et peu abondantes.

Biopsie et mucus nasal : résultat négatif.

Poids : 48 kg. 900.

Durée du traitement. — Quatre mois et quinze jours (du 1^{er} septembre 1934 au 15 janvier 1935) non compris deux mois et sept jours d'hospitalisation à l'hôpital pour intervention chirurgicale (hystérectomie pour fibrome).

Elle a été mise au traitement mixte par le bleu de méthylène à 1 p. 100 et par la collobiase de chaulmoogra Dausse du 1^{er} septembre 1934 au 20 octobre 1934., (29 injections de bleu de méthylène : 415 cc. et 20 injections de collobiase chaulmoogra : 40 cc.)

Hospitalisation du 20 octobre 1934 au 27 décembre 1934. Pas de traitement.

A la sortie de l'hôpital : traitement antilépreux par la collobiase chaulmoogra Dausse (18 injections de collobiase : 36 cc.)

Remise au bleu de méthylène le 20 février 1935.

Résultat. — Les placards érythémateux de la face sont à peine rosés ils sont désinfiltrés; leur bordure a disparu; la peau à leur niveau est souple, fripée, en état d'atrophie cicatricielle; un grand nombre de téléangiectasies ont disparu. Les membres supérieurs et inférieurs ont considérablement désinfiltré. Les veines, les tendons et les reliefs musculaires des mains et des pieds sont perceptibles.

Les nerfs sont devenus perceptibles à la palpation, ils sont normaux. La branche auriculaire gauche du plexus cervical est palpable.

Les diverses sensibilités : tactile, à la pression, douloureuse et thermique sont redevenues normales.

Etat général bon. Disparition complète des algies et de l'assourdissement des oreilles. Sommeil et appétit excellents.

Poids : 49 kg. 600.

Absence des règles à la suite de l'hystérectomie totale.

25 août 1935. Traitement continu : lésions absolument blanchies.

Nous nous permettons de remercier ici M. THIBAUT, médecin en chef de la Léproserie de Zemio (Afrique Centrale) qui a bien voulu nous confier les observations que nous allons publier ci-dessous.

La technique du docteur THIBAUT était la suivante :

Traitement Standard :

20 cm³ de bleu à 1 % trois fois par semaine en injections intraveineuses.

Aplication sur les ulcères :

Huile de Chaulmoogra brute	50 gr.
Huile de Palmes	50 gr.
Oxyde de Zinc	10 gr.

Les malades ont commencé d'être traités entre les 5 et 20 mai et les résultats furent notés en octobre.

Tous les malades étaient, à leur arrivée à l'hôpital, porteurs de bacilles dans le mucus nasal.

M.....u, garçon, 8 ans.

Taches infiltrées dyschromiques multiples.

Ulcération.

Injectons de 15 cm³ de bleu de méthylène à 1 %.

Résultats : pas de changements.

A.....a, homme, 20 ans.

Tache dyschromique à l'épaule gauche.

Mucus nasal positif.

Résultat : Mucus nasal négatif. Disparition de la tache.

N...i, femme 30 ans.

Taches infiltrées multiples.

Résultat : sans changement.

Z.....n, homme 20 ans.

Taches dyschromiques multiples. Main en griffe.

Résultat : néant.

M.....é, femme 40 ans.

Multiplés mutilations. Ulcération d'un orteil.

Résultat : Fermeture de l'ulcération.

Y.....é, homme 35 ans.

Forme mutilatrice et ulcéreuse.

Résultat : sans changement.

B.....a, homme 20 ans.

Taches légères en collier.

Résultat : disparition des taches.

M.....a, homme 22 ans.

Grandes taches en cocarde. Maux perforants au pied droit.

traité par le bleu de méthylène du 8 mai 1935 au 29 septembre.

Résultats : Amélioration nette des maux perforants.

O.....u, homme, 20 ans.

Multiples léprides dyschromiques et desquamantes.

Présence des bacilles de Hansen dans le mucus nasal.

Résultats : disparition des bacilles.

A.....o, femme 16 ans.

Taches en collier.

Mucus nasal : présence de bacilles de Hansen.

Résultats : disparition des bacilles.

W.....o, 22 ans.

Lépride de l'épaule droite.

Mucus nasal : présence des bacilles.

Résultats : disparition de la lépride de l'épaule. Mucus nasal : disparition des bacilles.

G.....a, homme 25 ans.

Hyperkératosie généralisée.

Mucus nasal : positif.

Résultat : aggravation.

G.....é, femme.

Taches en collier.

Mucus nasal : positif.

Résultat : disparition des taches.

P.....i, femme 30 ans.

Taches multiples : ulcérations plantaires. Brulures.

Résultat : amélioration des ulcérations.

Z.....o,

Taches discrètes au niveau du thorax.

Mucus nasal : présence de bacilles de Hansen.

Résultat : persistance des taches disparition de bacilles.

A.....é, homme 18 ans.

Ulcérations au niveau du pied.

Résultat : fermeture de l'ulcération.

B.....a, homme, 30 ans.

Forme ulcéreuse.

Résultat : le malade est en voie de guérison.

B.....a, femme 35 ans.

Mutilations et ulcérations multiples.

Résultats : amélioration.

J.....é, femme 25 ans.

Taches ulcérations, mutilations multiples.

Résultat : légère amélioration.

M.....a, homme 25 ans.

Infiltration, mutilations, ulcères trophiques.

Résultat : légère amélioration.

S.....a, homme 25 ans.

Tache dyschromique infiltrée et desquamante.

Résultat : légère amélioration.

N.....a, femme 40 ans.

Infiltration, mutilations multiples, ulcère trophique.

Résultat : amélioration.

Z.....n, homme de 45 ans.

Mutilations multiples ulcères trophiques.

Fermeture de l'ulcère, mais apparitions de nouveaux éléments.

P.....a, femme 20 ans.

Forme généralisée. Taches desquamantes.

Résultat : amélioration.

B.....a, homme 30 ans.

Mutilations multiples, ulcérations.

Résultat : cicatrisation des ulcères.

B.....a, homme 35 ans.

Ulcère trophique du pied.

Résultat : ulcère est en voie d'amélioration.

A.....e, homme 20 ans.

Taches desquamantes au niveau du cou.

Résultat : Guérison, disparition des taches.

N.....a, femme 20 ans.

Taches dyschromiques multiples, nombreuses mutilations.

Résultat : pas d'amélioration.

M.....o, homme 25 ans.

Taches à la région dorsale.

Résultat : disparition des taches.

K.....e, homme 20 ans.

Taches au niveau de la face, thorax et membres.

Ulcérations aux mains.

Résultat : Guérison des ulcérations.

M.....i, homme 35 ans.

Taches desquamantes dans la région cervico-thoracique.

Mucus nasal : présence de bacilles de Hansen.

Résultat : disparition des taches, mucus nasal : négatif.

M.....u.

Taches dyschromiques et desquamantes dans la région cervico-thoracique.

Résultat : disparition des taches.

M.....e, femme 30 ans.

Forme pachydermique. Perte des deux orteils.

Résultat : amélioration.

M.....u, homme 20 ans.

Lèpre généralisée. Faciès léonin.

Résultat : amélioration.

M. THIBAUT sans suivre exactement la méthode MONTEL a pu obtenir des résultats favorables dans 27 cas sur 34 malades.

Il fait remarquer qu'il s'agissait surtout des lépreux évolués présentant des lésions graves telles que mutilations, maux perforants, ulcérations, etc...

Tous les malades ont parfaitement supporté le colorant. Aucun accident n'a pu être constaté.

Il est à noter que tous les malades se soucient fort peu de la coloration passagère en bleu des téguments et ne demandent qu'à être soignés.

CONCLUSION

TRAITEMENT DE LA LEPRE PAR LE BLEU DE METHYLENE EN INJECTIONS INTRAVEINEUSES

1° Le bleu de méthylène R. A. L. Codex en solution tyndallisée à 1 % et employé suivant la technique indiquée, en injections intraveineuses, exerce dans de nombreux cas une action thérapeutique favorable sur les lésions de la lèpre.

2° Il est recommandé d'atteindre à chaque injection 1/2 centigramme de bleu par kilogramme de poids du malade. Quand des doses supérieures seront tolérées on les utilisera avec profit. Le meilleur guide du médecin traitant sera la tolérance du malade. Cette tolérance varie dans de grandes proportions. On devra en tenir compte pour l'institution ou la conduite du traitement.

3° Des doses trop faibles peuvent avoir l'inconvénient de réactiver des lésions déjà existantes et de provoquer des poussées lépreuses.

4° Certains malades pourront présenter avec toutes les doses des poussées thérapeutiques spéciales dues au bleu et dites « Poussées furunculoides ». Ces poussées guérissent souvent par l'intensification du traitement par le bleu. Elles doivent être aussi traitées par tous les moyens préconisés : nortal, gluconate et chlorure de calcium, solution de Lugol modifiée (FRÉVILLE), carbone en suspension (St JACQUES, de Montréal).

5° Le traitement par le bleu de méthylène chez les sujets tolérants peut être continué, sans inconvénient pendant des mois et des années. Bien dirigé ou interrompu en cas d'intolérance il ne donne lieu à aucun accident toxique inquiétant.

6° Le médicament est fort peu coûteux.

7° Le bleu de méthylène présente un tropisme électif pour

les lésions lépreuses infiltrées et contenant de nombreux bacilles. Il colore ces lésions en bleu plus ou moins foncé suivant les doses employées.

Les lésions lépreuses seules se colorent en bleu.

Le traitement par le bleu peut ainsi prendre chez certains malades une véritable valeur diagnostique en mettant en évidence des infiltrations lépreuses diffuses invisibles à l'œil nu.

8° Il a été constaté que c'est le bacille de Hansen lui-même qui prend la couleur.

9° Les léprides tuberculoïdes qui ne contiennent que peu ou pas de bacilles ne prennent pas ou prennent peu la couleur.

10° Le bleu de méthylène a son activité maximum dans les lèpres récentes et dans les lésions aiguës. C'est une simple manifestation d'une loi de thérapeutique générale.

11° Dans les poussées évolutives aiguës le traitement par le bleu de méthylène, amène dans la majorité des cas, l'arrêt de la poussée, sa régression et la disparition des phénomènes généraux qui l'accompagnent. (Fièvre, algies). Cette amélioration peut aller dans les cas heureux, jusqu'au blanchiment clinique et bactériologique des lésions.

12° Le traitement a une action cicatrisante, rapide, sur les diverses ulcérations dues à la lèpre; Pemphigus, ulcérations consécutives à la fonte des lépromes, ulcérations traumatiques, ulcérations trophiques (maux perforants).

13° Les lésions nodulaires, les lépromes anciens réagissent favorablement au traitement mais sont beaucoup plus longs à s'améliorer.

14° Les infiltrations diffuses (œdèmes, éléphantiasis), les suppurations ganglionnaires, les adénites aiguës fondent rapidement sous l'influence du traitement. Les adénopathies chroniques anciennes regressent mais beaucoup plus lentement.

15° Les lépromes en nappe, récents, peuvent disparaître complètement (guérison clinique) après une année de traitement continu.

16° Les lépromes nodulaires aigus, récents, les taches, les macules infiltrées récentes, sont très sensibles au traitement.

17° Les lésions de la lèpre tuberculoïdes s'améliorent aussi mais plus lentement. Elles réagissent mieux au traitement mixte bleu-chaulmoogra.

18° Les lésions cliniquement guéries par le bleu perdent complètement leur pouvoir de fixer la couleur. A ce stade, on

constate parallèlement la disparition du bacille de Hansen dans les lésions.

19° Dans la presque totalité des cas les algies lépreuses disparaissent dès les premières injections de bleu.

20° Les abcès des nerfs guérissent rapidement. Le volume des troncs nerveux diminue. Les amyotrophies et les rétractions musculaires s'améliorent considérablement quand elles ne sont pas définitivement fixées.

21° Les rhinites s'améliorent notablement, la rhinorrhée disparaît. Dans plusieurs cas on a constaté, après traitement, la négativation bacillaire du mucus nasal (prophylaxie).

22° Les lésions épидидymo-testiculaires s'améliorent, on a pu constater chez quelques malades le retour des érections et de l'appétit sexuel.

23° Les troubles de la sensibilité s'améliorent plus lentement, cette amélioration est difficile à apprécier chez nos malades. D'une façon générale c'est la sensibilité à la douleur qui reparaît la première.

24° Le traitement améliore considérablement l'état général des malades. On note la réapparition du sommeil et de l'appétit. Le poids qui diminue au début du traitement pendant la période de désinfiltration remonte ensuite progressivement. On a observé à la suite du traitement par le bleu, surtout chez les algiques, des augmentations de poids atteignant ou dépassant quelquefois 5 kgs.

25° Chez les jeunes le bleu est encore mieux toléré que chez les adultes, c'est dans les lèpres récentes de ces sujets que l'on peut escompter de véritables guérisons cliniques.

26° Histologiquement le bleu de méthylène amène dans les lésions lépreuses des modifications tissulaires parallèles à leur amélioration clinique.

27° Bactériologiquement on constate des modifications du bacille de Hansen (nombre, structure) qui témoignent d'une entrave apportée par le traitement à la vitalité du germe.

28° Le traitement est formellement contre-indiqué chez les rénaux et les hépatiques.

29° L'inconvénient majeur du traitement est la stigmatisation du malade par la coloration bleue prise par les lésions.

30° Le traitement par le bleu de méthylène seul ne suffit pas dans la thérapeutique de la lèpre, malgré son activité réelle le bleu a une action préventive médiocre, les récives sont fréquentes. Il est donc de première importance de l'utiliser

surtout comme un adjuvant précieux du traitement par le chaulmoogra et ses dérivés qui, sous aucun prétexte ne doit être négligé.

31° Le traitement mixte bleu-chaulmoogra est plus actif que chacun des deux médicaments employé seul.

Vu : Le Doyen,
G. ROUSSY.

Vu : Le Président de la Thèse,
L. TANON.

Vu et Permis d'Imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- AFANADOR. — Traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 14 novembre 1934.
- ANDERSON HAMILTON (H.). — *Official report to the University of California*, 1934.
- FRANCISCO RIBEIRO ARANTES. — Accidents observés dans le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène (méthode de Montel). *La « Revista de Léprologia de Sao Paulo*, Juin 1935.
- LUIZ MARINO BECHELLI. — Le bleu de méthylène dans le traitement des algies lépreuses. *La « Revista de Léprologia de Sao Paulo*, juin 1935.
- BENETAZZO (G.). — (*Méthylène bleu in leprosy*). *Gior. italiano Derm e Sifil.* 76, 1935, 1291-1297).
- BERNY. — Action du bleu de méthylène administré par voie buccale sur les douleurs des lépreux. — *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, janvier 1936.
- BIGOT et LE-VAN-TRIEU. — Trois cas de lèpre traités par la méthode Montel. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, 1934.
- BOURGIN. — Un cas de paludisme chez un lépreux traité au bleu de méthylène. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, Janvier 1936.
- BOUTARIC (M.-A.) et JACQUINOT (P.). — Etude de la réduction du bleu de méthylène par les sucres et tissus végétaux. *Académie de Médecine*, 10 juillet 1934.
- BRAGA (R.-R.). — Tratamento de lepra pelo azul de methyleno endovenosa. *Rev. Leprol São Paulo* 3 (1935), 7-32.
- BURKITT (R.-W.). — Case of leprosy treated by intravenous injections of methylene blue East African. *Méd. Jour.* 11 (1935) 356-358.
- CODEx de la PHARMACOPÉE FRANÇAISE : 1908.
- CORREA DE CARVALHO (J.). — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène à l'asile-colonie Aymores. *La « Revista de Léprologia de Sao Paulo*, Juin 1935.
- COUTURAT (J.). — Le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *La Presse Médicale*, Mars 1936.
- DOROLLE (P.), NGO-QUANG-LY et TRAN-VAN-TAM. — Premiers résultats dans le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. (Méthode M. L. R. Montel). *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, Juin-Juillet 1934.
- DOROLLE (P.) et NGO-QUANG-LY. — Essais d'emploi dans le traitement de la lèpre d'un composé bleu de méthylène-éosine. *Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, Janvier 1935.
- Lèpre mixte et polynévrite à marche aiguë. Traitement par le bleu de méthylène, guérison rapide de la polynévrite. Arrêt et régression de l'évolution lépreuse. *Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, Janvier 1935.

- DOROLLE (P.) et NUYNH-VAN-HUY. — Toxicité expérimentale de quelques colorants injectables. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, février-mars 1935.
- DOROLLE (P.) et NGO-QUANG-LY. — Résultats obtenus après 14 mois d'expérience du traitement de la lèpre par les colorants (Bleu de Méthylène et éosine-bleu). *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, Juillet 1935.
- DOROLLE (P.), NGO-QUANG-LY, HUYNH-VAN-HUY et TRAN-VAN-TAM. — Bleu de Méthylène et bleu de méthylène-éosine dans le traitement de la lèpre. Etude de la toxicité expérimentale et résultats cliniques obtenus. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Nov. 1935.
- DELANOE (Mme). — Le bleu de méthylène compris dans le traitement mixte de la lèpre. *Bulletin de la Société Pathologique*, Mai 1935.
- DUBOIS. — A propos du traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Juillet 1935.
- DUBOIS (A.), WESTERLINCK (H.) et DEGOTTE (J.). — Essais thérapeutiques de la Lèpre par le bleu de méthylène. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 1935.
- EDISON COSTA VALENTE ET LUIZ MARINO BECHELLI. — Le bleu de méthylène dans le traitement des poussées lépreuses. La « *Revista de Léprologia de Sao Paulo* », Juin 1935.
- EMERSON (A.) George et ANDERSON HAMILTON. — Toxicity of certain proposed antileprosy dyes : fluorescein, eosin, erythrosin and others *Internat. J. of Leprosy*. N° 3, December 1934.
- FAJOLE DE. — Note thérapeutique sur le traitement de la lèpre par les colorants. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale d'Indochine*, mai 1935.
- FERON. — Sur le traitement des poussées lépreuses aiguës par les injections intraveineuses de gonacrine. *Société de Pathologie Exotique*, 1933.
- FLANDIN (Ch.), BARANGER (P.) et RAGU (J.). — Essai de traitement de la lèpre par un complexe nouveau de chaulmoogra et de cholestérol. *Les Echos de la Médecine*, 15 septembre 1936.
- FREVILLE (L.-H.). — Recherches expérimentales sur les réactions produites par les injections intraveineuses de bleu de méthylène dans la lèpre. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, 1934.
- FREVILLE (L.-H.). — Note relative à quelques essais d'injections intraveineuses de solution iodo-iodurée dans la lèpre. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indo-Chine*, 1934.
- . Le traitement de la lèpre par la méthode de M. L. R. MONTEL. Résultats après un an d'expérimentation. Juillet-Août 1936. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*.
- GOLOVINE. — Contribution à l'étude du traitement de la lèpre. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, Novembre 1935.
- GOUGEROT et MEYER HEINE. — Une communication au sujet d'injections de bleu de méthylène chez les psoriasiques. *Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, Mars 1935.
- GRIMES, CLUZET et MINEC. — Note préliminaire sur un essai du traitement de la lèpre à Madagascar par le violet de gentiane. *Société de Pathologie Exotique*, Juin 1935.
- HIRCHBERG. — Communication à la Sté de Méd. Paris. *Presse Médicale*, 1935, N° 68.
- JEANSELME (Ed.). — La lèpre. G. Doin et Cie.
- LÉPINE (P.) et MARXIANOS (J.). — Action directe du bleu de méthylène sur le bacille de Hansen dans l'organisme humain. *Société de Biologie*, Janvier 1935.

- MARCHOUX (E.) et CHORINE. — Action du bleu de méthylène sur les lèpomes in vivo. *Bulletin de l'Académie de Médecine*, 8 janvier 1935.
- MARCHOUX présenté par M. L. R. MONTEL. — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène en injections intraveineuses. *Bulletin de l'Académie de Médecine*. Séance du 2 octobre 1934.
- FLAVIO MAURANO. — Les résultats du traitement par le bleu de méthylène intraveineux d'après la technique de Montel au point de vue dermatologique. La « *Revista de Léprologia de Sao Paulo*, Juin 1935.
- MEDINA (Gonzalès). — Nota previa sobre un tratamiento nuevo de la lepra. *Actas dermo-syphilographicas*, Madrid. Décembre 1934.
- Un cas de lèpre entièrement blanchie par le bleu de méthylène. Congrès de l'avancement des Sciences de Saint Jacques de Compostelle, 1935.
- MINISTRE DES COLONIES. — Circulaire 4 4/5. Inspection générale du Service de santé des Colonies. Commission consultative de la lèpre à MM. les Gouverneurs Généraux, Gouverneurs des Colonies, Commissaires de la République dans les territoires sous-mandat. (d'après *Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie*, 15 mars 1936, n° 81).
- MONTEL (L. R.). — Quelques considérations sur le traitement de la lèpre. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. Mai 1932.
- Les phases de la lèpre. *Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie*, 1933.
- Prophylaxie et traitement de la lèpre. Les grandes endémies tropicales, Paris, 1933.
- Les enfants des lépreux. *Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie*, N° 52, 1933.
- Un nouveau traitement de la lèpre. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 2, 1934.
- La lèpre est-elle spontanément curable ? Une observation de guérison spontanée. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 2. Février 1934.
- Un nouveau traitement de la lèpre. Note préliminaire. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphilographie*, N° 3, Mars 1934 et *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, N° 3, 1934.
- Un cas de lèpre revu après un intervalle de 33 ans. Guérison. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 3, Mars 1934.
- Essais d'injections intraveineuses de Bleu de Méthylène dans la tuberculose. *Bull. Soc. Méd. Chir. de l'Indochine*, N° 3, Mars 1934.
- MONTEL (L. R.), LE-VAN-PHUNG, TRNONG-VAN-QUE, NGUYEN-NGOC-NHUAN. *l'Indochine*, N° 3, Mars 1934.
- 2° Note sur le traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. *Bulletin Médico-Chirurgicale de*
- MONTEL (L. R.), TRAN-VAN-HANH, NGUYEN-VAN-KHAI, LE-VAN-PHUNG, TRNONG-VAN-QUE et NGUYEN-NGOC-NHUAN. — 3° Note sur les injections intraveineuses de bleu de méthylène dans la lèpre : posologie, tolérance technique. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 5, Mai 1934.
- MONTEL (L. R.). — Les critères cliniques de l'action des traitements antilépreux. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 6, Juin-Juillet 1934.

- MONTEL (L. R.) et TRUONG-VAN-QUE.** — Un cas de lèpre à poussées aiguës. Traité par le bleu de méthylène. Observations et bilan après 153 jours de traitement. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*. Juillet 1934.
- MONTEL (L. R.).** — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène en injections intraveineuses. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 7. Août-Septembre 1934.
- MONTEL (L. R.) et TRUONG-VAN-QUE.** — Le « Rouge Neutre » en injections intraveineuses dans le traitement de la lèpre. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. Octobre 1934.
- MONTEL (L. R.).** — Le traitement de la lèpre. *Revue Coloniale de Médecine et de Chirurgie*, 15 octobre 1934.
- MONTEL (L. R.) et NGUYEN-NGOC-NHUAN.** — Un cas de lèpre trophoneurotique et maculeuse traité par les injections intraveineuses de bleu de méthylène. Bilan après 8 mois de traitement. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, Novembre 1934.
- MONTEL (L. R.).** — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène en injections intraveineuses. *Trans. Ninth. Congress. Far East Association Trop. Med. Nanking*, 1934.
- Poussées de lépromes furonculoïdes au cours du traitement par le bleu de méthylène. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 1, Janvier 1935.
- MONTEL (L. R.) et TRUONG-VAN-QUE.** — Un cas de lèpre généralisée (forme mixte) associée au paludisme et traité uniquement par le bleu de méthylène combiné au rouge neutre de toluène en solution à 1/100. Observation et bilan, après 7 mois 10 jours de traitement. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 2, Février-Mars 1935.
- Essais de traitement de la lèpre par les injections intraveineuses de résorcine. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, N° 3, 13 mars 1935.
- MONTEL (L. R.), LE-VAN-PHUNG, NGUYEN-VAN-KHAI, TRAN-VAN-HANH, DO-VAN-HOANH, TRUONG-VAN-QUE et NGUYEN-NGOC-NHUAN.** — Observations résumées de vingt cas de lèpre chez des jeunes. Traitement par le bleu de méthylène seul ou associé au Chaulmoogra. (Présentation des malades). *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 4, Mai 1935.
- MONTEL (L. R.).** — La chromothérapie de la lèpre. Etude générale. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. Tome XXVIII, 1935, N° 7.
- A propos de trois communications sur le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Bulletin Médico-Chirurgical d'Indochine*. Septembre 1935.
- A propos de la communication de Mme DELANCE « Bleu de méthylène compris dans le traitement mixte de la lèpre » et de la discussion de cette communication. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. Octobre 1935.
- MONTEL (L. R.) et TRAN-VAN-HANH.** — Un cas de lèpre cutanée tuberculeuse généralisée, récents traités par le bleu de méthylène. Blanchiment clinique et bactériologique. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. Tome XXVIII, N° 8, 1935.
- MONTEL (L. R.).** — Conférence sur le traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. Avril 1936.
- MONTEL (L. R.), BABLET (J.), NGUYEN-NGOC-NHUAN et DO-VAN-NOANH.** — Deux cas de lèpre traités par le bleu de méthylène, seul d'abord, et par association « bleu de méthylène-chaulmoogra », ensuite. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*. Mai 1936.

- NGUYEN VAN-TUNG. — A propos du traitement de la lèpre par le bleu de méthylène. *Bulletin Médico-Chirurgical de l'Indochine*, 1935.
- NICOLAS (M. J.), MASSIA (O.) et PETOURAUD (C.). — Communication à la Société de Dermatologie de Lyon. Séance du 21 juin 1934. *Bulletin de la Société Française de Dermatologie*, 7 juillet 1934.
- NICOLAS (M. J.). Bleu de méthylène et lèpre. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 9 janvier 1935.
- PEIRIER (J. C.). Matières colorantes injectables. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*. Août-Septembre 1934.
- PEIRIER. — Matières colorantes injectables. *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1935.
- PERIOT (M.). — Le bleu de méthylène dans le traitement de la tuberculose pulmonaire. *Provence Médicale*, Décembre 1936.
- Conférence au Comité Médical des Bouches-du-Rhône. Comité Médical des Bouches-du-Rhône. Octobre 1935.
- PHARMACOPŒIA OF THE UNITED STATES, 1930, tome XI.
- RANGEL. — Lepra e un tratamento. Accao do azul de methyleno. *Thèse de Doutoramento*, Rio-de-Janeiro, 1927.
- RAVINA. — Bleu de méthylène. *Année thérapeutique*, 1935.
- RAYMOND (de). Le traitement de la lèpre au Tonkin par les colorants. *Bulletin Médico-Chirurgical de l'Indochine*. Mai 1936.
- RYRIE (A.). — Preliminary report on the action of certain dyes in leprosy. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*. Vol. XXVII, N° 1. Juin 1933.
- The use of fluoresceine in lepra reaction. *Lepra Revue*, v. 1934.
- Brilliant green and crystal violet in the treatment of leprosy. *Lep. Rev.* 1933.
- International Journal of Leprosy, vol. I, N° 4, p. 460, 1933.
- The present position of dye therapy of Leprosy. F. F. A. T. M. 9^e Congress, Nankin, Chine, 1934.
- SCHLUNGBAUM (Hans). (*Deutsche Medizinische Wochen.* 14 juin 1935).
- SESTILIO (Gabielli). — (*Paris Médical*, N° 19, 12 mai 1934).
- TRUONG-VAN-QUE. — Traitement du Zona par les injections intra-veineuses de bleu de méthylène en solution à 1/100. *Bulletin de la Société Médico-Chirurgicale de l'Indochine*, N° 6. Juin-Juillet 1934.
- Un cas d'infantilisme lépreux traité par la méthode de M. L. R. MONTEL (bleu de méthylène intraveineux). Observation et bilan après cinq mois et onze jours de traitement. *Bulletin Médico-Chirurgical de l'Indochine*, N° 3. Avril 1935.
- VU-NGOC-ANH. — Traitement de la lèpre par le bleu de méthylène et l'éosine à la Léproserie de Van-Mou. *Bulletin Médico-Chirurgical de l'Indochine*, Mai 1935.
- WADE (H. V.). — Tuberculoid Leprosy and its classification. Transactions of the ninth congress F. E. T. A. M. and International Journal of Leprosy.

